

I.

Synthese von 6-Methoxytryptophan

II.

**Die Verwendung von Magnesium bei
der Acylierung von Acetessigester**

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER

PHILOSOPHISCHEN DOKTORWÜRDE

VORGELEGT DER

PHILOSOPHISCHEN FAKULTÄT II

DER

UNIVERSITÄT ZÜRICH

VON

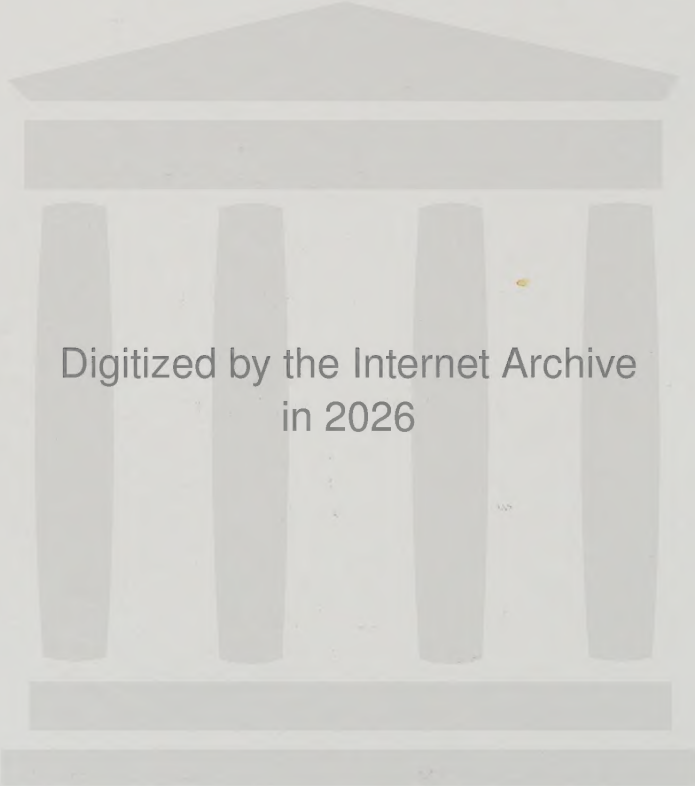
NIKLAUS MERCKLING

VON SCHAFFHAUSEN

BEGUTACHTET VON HERRN PROF. DR. MAX VISCONTINI

ZÜRICH 1953

BRUNNER & BODMER



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I.

Synthese von 6-Methoxytryptophan

II.

**Die Verwendung von Magnesium bei
der Acylierung von Acetessigester**

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER

PHILOSOPHISCHEN DOKTORWÜRDE

VORGELEGT DER

PHILOSOPHISCHEN FAKULTÄT II

DER

UNIVERSITÄT ZÜRICH

VON

NIKLAUS MERCKLING

VON SCHAFFHAUSEN

BEGUTACHTET VON HERRN PROF. DR. MAX VISCONTINI

ZÜRICH 1953

BRUNNER & BODMER



MEINEN LIEBEN ELTERN

Meinem verehrten Lehrer,

HERRN PROF. DR. MAX VISCONTINI,

unter dessen Leitung die vorliegende Arbeit entstanden ist, möchte ich an dieser Stelle für seine wohlwollende Unterstützung und die wertvollen Anregungen, die er mir und meiner Arbeit stets zuteil werden liess, herzlich danken.

Es sei mir an dieser Stelle auch gestattet,

HERRN PROF. DR. PAUL KARRER,

Leiter des Chemischen Institutes der Universität Zürich, für sein reges Interesse, das er meiner Arbeit immer entgegenbrachte, meinen aufrichtigen Dank auszusprechen.

I SYNTHESE VON 6-METHOXY-TRYPTOPHAN

I) E I N L E I T U N G

Seit der Entdeckung des L-Tryptophans bei der tryptischen Hydrolyse des Caseins, durch Hopkins und Cole, hat diese Aminosäure immer wieder das Interesse der Biochemiker beansprucht.

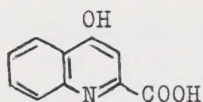
Tryptophan ist eine der 10 für den Menschen essentiellen Aminosäuren, ist also ein lebenswichtiger Bestandteil der Proteine der vom Organismus nicht synthetisiert werden kann und ihm daher in der Nahrung zugeführt werden muss. Es ist aber nicht nur am Aufbau der Proteine beteiligt, sondern es übt daneben noch gewisse Spezialfunktionen aus, die als wirkstoffartige Effekte interpretiert werden. So macht man das Tryptophan für die Erhaltung der Fortpflanzungsfähigkeit, für die Bildung des Plasmaalbumins (das selbst kein Tryptophan enthält), für die Synthese der Nicotinsäure (wodurch es eine gewisse Antipellagrawirkung erhält) und für die Sicherung der normalen Zahnentwicklung verantwortlich und betrachtet es als einen Cofaktor der Virusvermehrung.

Die Darmbakterien bauen das Tryptophan durch oxydative Desaminierung und Decarboxylierung zu β -Indolylessigsäure ab, dem wichtigen Heteroauxin, und weiter zu β -Methylnadol oder Skatol, dem Geruchsträger der Fäces.

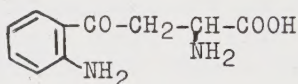
Bei höher organisierten Lebewesen sind dagegen eine ganze Reihe von andern, eigentümlichen Abbaureaktionen festgestellt und zahlreiche Stoffe isoliert worden, die man als Glieder von Abbaureihen annimmt. Das Studium des Metabolismus des Tryptophans ist noch in vollem Gange, und wenn zwar schon beachtliche Resultate feststehen, liegen doch verschiedene Punkte noch im Dunkeln und sind erst Gegenstand von theoretischen Spekulationen.

II) DIE BIOLOGISCHE OXYDATION DES TRYPTOPHANS

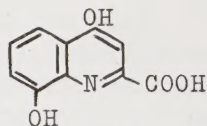
Es ist schon lange bekannt, dass das L-Tryptophan im Organismus des Hundes zur β -Oxy-chinolin- α carbonsäure, der Kynurensäure (I) abgebaut wird, die sich als normales Ausscheidungsprodukt im Hundeharn findet. Im Kaninchenharn wurde nach Tryptophanfütterung das Kynurenin (II) gefunden, und im Harn von Ratten nach proteinreicher Ernährung ein weiteres Stoffwechselprodukt des Tryptophans, die Xanthurensäure (III).



I



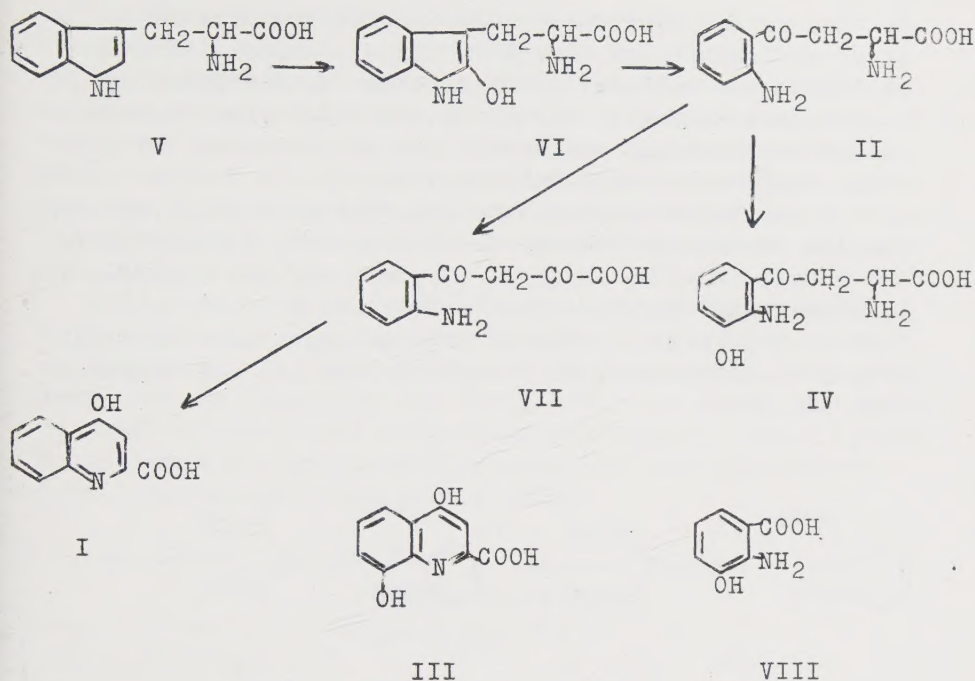
II



III

Sehr bald hat man theoretische Anschauungen entwickelt, wie sich diese Stoffe aus Tryptophan bilden könnten, und das Interesse für diese Abbauprodukte wurde speziell gefördert, als Butenandt (1) entdeckte, dass das Kynurenin eine eigentümliche gen-physiologische Wirkung besitzt. Die Wildrasse der Taufliege *Drosophila melanogaster* hat rote Augen, eine Eigenschaft, die mit einem Gen cn^+ gekoppelt ist. Eine Mutante, welcher dieses Gen fehlt, besitzt demnach farblose Augen. Mittels Kynurenin kann man nun bei solchen Rassen experimentell die Bildung des roten Augenpigments auslösen, und man fand später, dass ein einfaches Oxydationsprodukt des Kynurenins, das 3-Oxykynurenin (IV) identisch ist mit dem cn^+ Faktor der Pigmentbildung (2).

Ueber die biologischen Oxydationsreaktionen, die vom L-Tryptophan zu diesen Abbauprodukten führen, machte man sich folgende Vorstellung (Butenandt, Y. Kotake (3)). Tryptophan (V) wird zuerst zu α -Oxytryptophan oder Oxindolylalanin (VI) oxydiert, hierauf wird der Pyrrolring geöffnet und durch Decarboxylierung entsteht Kynurenin (II), das durch oxydative Desaminierung in o-Amino-benzoylbrenztraubensäure (VII) und schliesslich in Kynurensäure (I) übergeht.

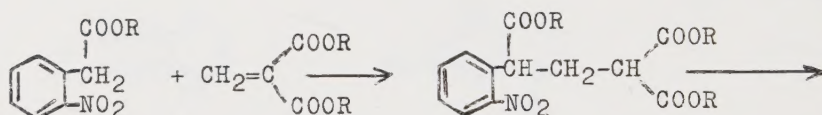


Wird das Kynurenin zuerst im Benzolkern oxydiert, dann bildet sich 3-Oxykynurenin (IV), der cn^+ Faktor, und daraus Xanthurensäure (III) und 3-Oxyanthranilsäure (VIII), ein weiteres Abbauprodukt aus Rattenharn. Dass die Xanthurensäure auf diesem Weg und nicht über die Kynurensäure entsteht, wurde von Musaio und Mitarbeitern (4) wahrscheinlich gemacht, die das 3-Oxykynurenin synthetisierten und zeigten, dass es in vitro glatt in die Chinolinverbindung übergeht.

Als erster Schritt in dieser Reaktionsfolge wurde das α -Oxytryptophan angenommen. Dieser Körper ist zum ersten Male von Wieland und Witkop (5) bei der Hydrolyse von Phalloidin, dem giftigen Peptid aus dem Knollenblätter-schwamm (*Amanita phalloides*), erhalten worden. Butenandt (1) unterwarf eine Probe dieses Präparates seinem Drosophila-test, und fand, dass es aktiv war, wenn auch bedeutend weniger als Kynurenin. Später stellte Witkop (6) die

Verbindung aus L-Tryptophan durch Oxydation mit Peressigsäure her. Damit war aber noch nicht bewiesen, dass α -Oxytryptophan tatsächlich im normalen Metabolismus des Tryptophans auftritt, und man musste erst eine bequemere Darstellungsmethode für dieses Produkt abwarten, um die Frage beantworten zu können.

Einer aufbauenden Synthese aus Oxindol stellten sich, infolge besonderer Tautomerieverhältnisse, unüberwindliche Schwierigkeiten entgegen (7), während die Synthese des 1-3-Dimethyl-2-Oxytryptophan Julian und Píkl (8) schon früher auf relativ einfachem Wege gelungen war. Dagegen gelangte eine japanische Forschergruppe (9) auf folgendem Wege zum Ziel:



IX



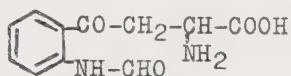
X

VI

o-Nitrophenylessigsäureester wird nach Michael an Methylmalonester angelagert, hierauf wird der gebildete Malonester (IX) mit Aethylnitrit und Natriumäthylat unter Abspaltung einer Carbäthoxygruppe in ein Oximinoderivat (X) verwandelt, welches durch Reduktion mit Zinn-II-chlorid und anschließender Verseifung in α -Oxytryptophan (VI) übergeht. Wenig später veröffentlichte eine englische Gruppe eine weitere Synthese, die vom Isatin ausgeht (10).

Sofort wurden verschiedene biologische Abbauversuche mit synthetischem L- α -Oxytryptophan durchgeführt und eindeutig festgestellt, dass es nicht ein Zwischenprodukt des Metabolismus ist (11-14); es wird z.B. durch Leber und Niere von Ratten nicht wie Tryptophan zu Kynurenin abgebaut, sondern bleibt unangegriffen. Knox und Mehler (14) konnten das Enzymsystem, welches das Tryptophan zu Kynurenin oxydiert, aufklären und eine Zwischenstufe dieses Abbaus isolieren.

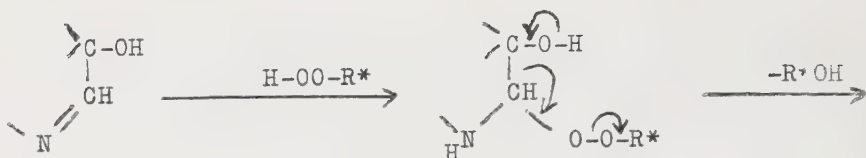
Tryptophan wird durch ein oxydierendes Enzymsystem, bestehend aus einer Oxydase und einer Peroxydase, zu Formylkynurenin (XI) aufgespalten, und dieses wird durch eine Formylase zu Kynurenin und Ameisensäure verseift. Der zweite Schritt konnte mit synthetischem Formylkynurenin (durch Ozonisieren von Tryptophan hergestellt) und isolierter Formylase in vitro realisiert werden.



XI

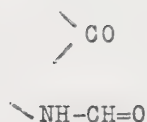
Wie gestaltet sich nun aber der Uebergang von Tryptophan zu Formylkynurenin (XI) in vivo? Eine grossangelegte Untersuchung von Witkop und Mitarbeitern (15) über die Oxydation mit katalytisch angeregtem Sauerstoff, mit Persäuren, und über die Autoxydation von Indol, Tetrahydrocarbazol und andern Derivaten, hat ergeben, dass der primäre Angriff in der β -Stellung geführt wird, wodurch sich 3-Oxy- oder 3-Peroxy-derivate bilden. Es ist daher in hohem Masse wahrscheinlich, dass auch die biologische Oxydation des Tryptophans über eine solche Oxydationsstufe führt, und Witkop hat einige mögliche Reaktionsfolgen zur Diskussion gestellt, um von einem β -Oxy- oder β -Peroxy-Pseudotryptophan zum Formylkynurenin zu gelangen (16).

Denkbar wäre etwa die Bildung von β -Oxy- γ -tryptophan unter Wirkung der Peroxydase und eine weitere Aufspaltung durch eine Persäure, analog dem Uebergang von Ketonen in Lactone:

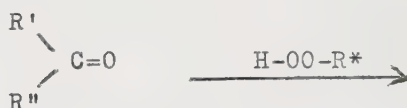


Oxy-indolenin

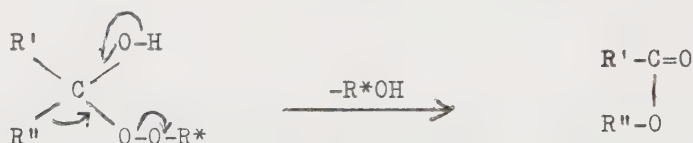
Zwischenstufe mit
kationischem O



Formylkynurenin



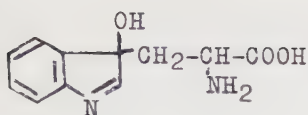
Keton



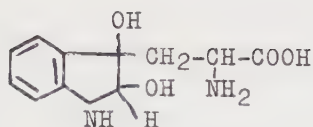
R* = Acylrest

Lacton

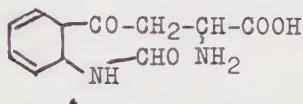
Während dieses Schema die chemischen Bedingungen erfüllt, erklärt es nicht die Notwendigkeit einer Dehydrogenase, die mit Sauerstoff als Acceptor H_2O_2 bildet. Man kann sich daher z.B. vorstellen, dass an das β -Oxy- γ -tryptophan (XII) zuerst Wasser angelagert wird unter Bildung eines β,γ -Glykols (XIII), welches dann durch die Oxydase aufgespalten wird, so wie Brenzcatechin mit Pyrocatechase und O_2 zu cis-cis-Muconsäure oxydiert wird.



XII



XIII



XI

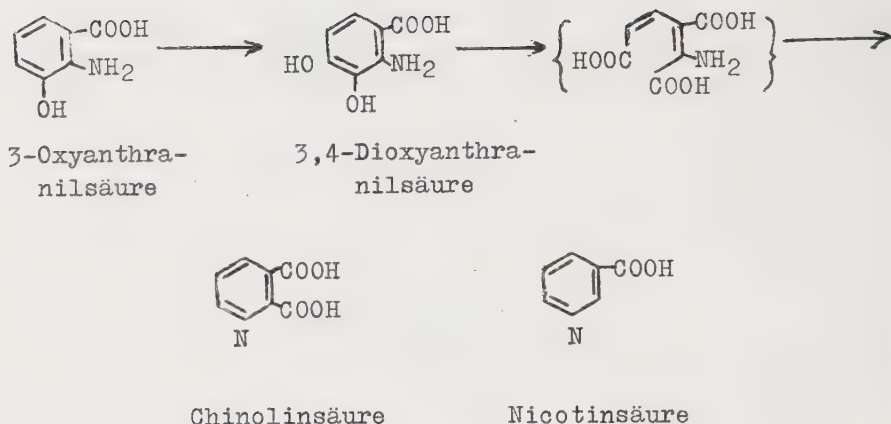
Es sind aber noch verschiedene andere Mechanismen denkbar, z.B. auch über ein β -Peroxy- γ -tryptophan.

Während also die allererste Stufe des Metabolismus noch nicht experimentell genau bewiesen ist, hat man inzwischen die weitere Oxydation schon ziemlich genau verfolgen können, und man ist heute in der Lage, den Uebergang von Tryptophan in Nicotinsäureamid in den wesentlichsten Zügen zu überblicken. Diese Umwandlung, die an Bakterien, Pilzen, Vögeln, Säugern und am Menschen eingehend studiert wurde, findet nur unter Mithilfe von Vitamin B₆ statt. Bei Pyridoxinmangel werden die einzelnen Zwischenglieder des Abbaus in mehr oder weniger grossem Umfange ausgeschieden. Im einzelnen sieht die Reaktionsfolge so aus:



Kynurenin

3-Oxykynurenin



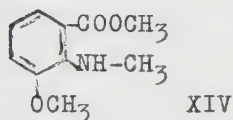
Aus den zwei ersten Körpern bilden sich daneben noch Kynurensäure (I) und Anthranilsäure, beziehungsweise Xanthurensäure (III).

Dieses Schema wird durch zahlreiche biologische Untersuchungen gestützt (13,17-24). Fast alle Zwischenglieder sind im Harn von Versuchstieren gefunden worden, und einige davon werden in pathologischen Fällen auch vom Menschen ausgeschieden.

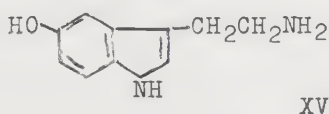
Besonders wichtig sind einige Versuche mit Isotopen. Heidelberger und Mitarbeiter (22) bewiesen mit Hilfe eines Tryptophans, bei dem das C-Atom 3 des Indolringes mit ^{14}C markiert war, dass dieses C-Atom 3 nachher als Carboxylgruppe der 3-Oxyanthranilsäure und der Nicotinsäure auftritt; Schayer (23) zeigte mit Hilfe von ^{15}N , dass der Indolstickstoff des Tryptophans sich nachher im Kynurenin, in der Kynurensäure und der Xanthurensäure wiederfindet, und mit einem Tryptophan, das im Benzolring mit D und im Pyrrolring mit ^{15}N gezeichnet war, bewiesen Schayer und Henderson (24) den oben formulierten Uebergang von 3-Oxyanthranilsäure zu Chinolinsäure.

In neuerer Zeit ist man noch auf einen weiteren Aspekt des Tryptophanmetabolismus aufmerksam geworden. Im obigen Schema wird angenommen, dass die phenolische Hydroxylgruppe

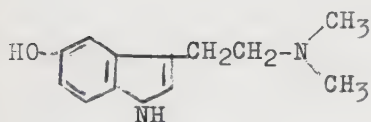
des 3-Oxykynurenins, der 3-Oxyanthranilsäure, der Xanthurensäure (und des Alkaloids Damaszenin XIV), in der Kynurenninstufe eingeführt werde, das heisst nachdem der Pyrrolring geöffnet worden ist. Aber eine Hydroxylgruppe könnte auch schon vorher in den Benzolring des Tryptophans eingebaut werden, da man verschiedene Naturstoffe kennt, die sich von einem Bz-Oxytryptophan ableiten. Wieland (25) sowie Jensen und Chen (26) isolierten seinerzeit aus Krötengift zwei Derivate des 5-Oxytryptamins (XV), das Bufotenin (XVI) und das Bufotenidin (XVII). Neuerdings wurde



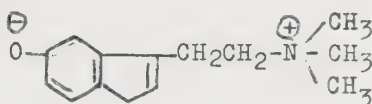
XIV



XV



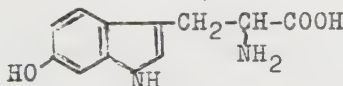
XVI



XVII

das 5-Oxytryptamin (XV) selbst, unter Verwendung von Isotopentechnik und Papierchromatographie als unmethylierter Vorgänger dieser Krötenbasen im Giftextrakt von *Bufo marinus* im Ausmass von 0,1 % (bezogen auf trockenen Extrakt) nachgewiesen (27).

Die Harmin-Alkaloide, die in Stellung 9 im Carbolinskelett eine Methoxylgruppe tragen, leiten sich ebenfalls von einem Bz-Oxy-derivat ab, nämlich vom 6-Oxytryptophan (XVIII).



XVIII

Dass derartige Oxyderivate jedoch nicht nur als ganz spezielle Ausnahmefälle zu betrachten sind, sondern im Metabolismus des Tryptophans wahrscheinlich eine grössere Rolle spielen, wurde offenbar, als man vor kurzem das 5-Oxytryptamin in Blut und Geweben von verschiedenen Tieren nachwies. Man identifizierte es nämlich mit Serotonin (28), mit Thrombocyten (29) und Enteramin (30), die alle identisch sind und als blutdruckerhöhendes Prinzip in zahlreichen Organen von Säugetieren und auch in Avertebraten entdeckt worden waren.

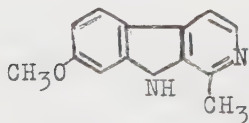
Angesichts der biologischen Bedeutung und der weiten Verbreitung dieses Stoffes ist natürlich die Hypothese einer primären Oxydation des Tryptophans (oder des Tryptamins) im Benzolkern, wieder in den Vordergrund gerückt, und für die Forschung stellt sich die Frage, ob das Serotonin oder eventuell andere Isomere, Zwischenglieder sind in der Reaktionsfolge die zu Nicotinamid führt, oder ob sie zum 5-6-Dioxy-indol und von dort zu melaninartigen Stoffen führen, ähnlich wie Dioxyphenylalanin und Adrenalin.

Als Beitrag zu diesem Fragenkomplex war das Ziel meiner Untersuchung die Totalsynthese des 6-Oxytryptophans (XVIII).

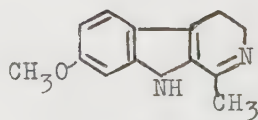
III) VERSUCH DER SYNTHESE VON 6-OXYTRYPTOPHAN

A) THEORETISCHER TEIL

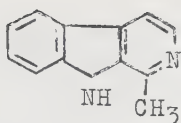
Neben den erwähnten, erst vor kurzem aufgetauchten Beziehungen zum Problem der Melaninbildung, ist es vor allem die nahe Verwandtschaft zu den Harmin-Alkaloiden, die das Interesse der Chemiker frühzeitig auf diese Oxyaminosäure lenkte.



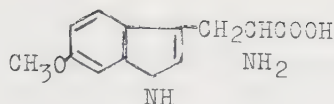
XIX



XX



XXI



XXII

Harmin (XIX), Harmalin (XX) und Harman (XXI), die in vielen Pflanzen vorkommen, besonders jedoch in der turkestanischen Steppenraute (*Peganum Harmala*), wurden im wesentlichen von Kermack, Perkin und Robinson in ihrer Konstitution aufgeklärt. Diese Forscher versuchten als erste, das 6-Methoxytryptophan (XXII) zu synthetisieren, um damit zum Harmin und Harmalin zu gelangen. Sie zeigten (31), dass bei der Kondensation von L-Tryptophan mit Acetaldehyd und nachfolgender Oxydation Harman (XXI) entsteht, eine Reaktion also, die ganz analog der Bischler-Napieralskyschen Isochinolinsynthese verläuft. Später ist diese Kondensation und die der Pictet-Deckerschen Isochinolinsynthese entsprechende, von verschiedenen Autoren untersucht worden, vom Tryptamin und vom 6-Methoxytryptamin ausgehend, wobei man zu allen Harminbasen und ihren Hydroderivaten gelangte.

Damit war klargelegt worden, dass 6-Methoxy- und 6-Oxy-tryptophan als biologische Vorgänger der Harmala-Alkaloide zu betrachten sind.

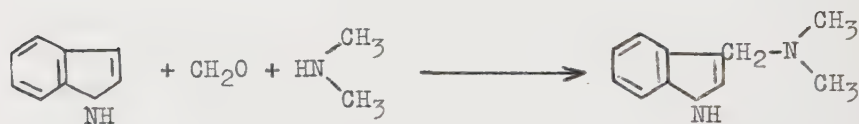
Harvey und Robson (32) synthetisierten das 6-Methoxytryptophan und kondensierten es in neutraler Lösung mit Acetaldehyd zu einer Tetrahydroharmincarbonsäure, die zu Harmin dehydriert und decarboxyliert werden konnte. Sie versuchten auch, durch Abspaltung der Methylgruppe das 6-Oxytryptophan zu erhalten, was ihnen aber nicht gelang.

Die vorliegenden Untersuchungen waren darauf ausgerichtet, dasselbe 6-Methoxytryptophan unter Anwendung der inzwischen bekannt gewordenen neuen Darstellungsmethoden für Tryptophan zu synthetisieren und die Entmethylierung mit andern Mitteln neu zu versuchen.

Die früheren Synthesen des Tryptophans gehen alle vom β -Indol-aldehyd aus, einer Verbindung, die man nur in schlechter Ausbeute durch Einwirkung von Chloroform und

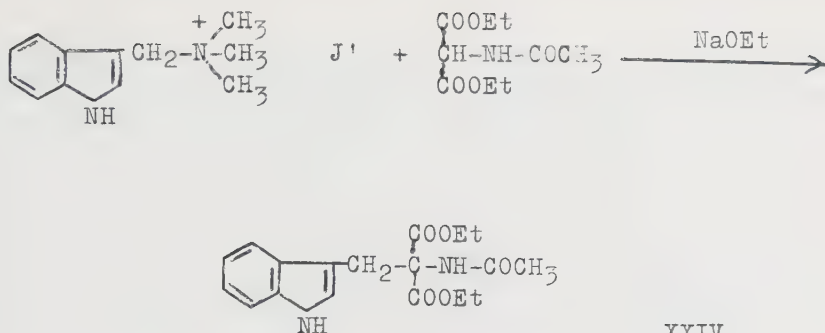
Alkali auf Indol darstellen kann. Dabei bildet sich immer in erheblicher Menge ein unbrauchbares Nebenprodukt, das β -Chlorchinolin. Die erste Synthese des Tryptophans (Ellinger und Flamand, (33)) verlief mit einer Ausbeute von 3,5 %, bezogen auf Indol. Dabei wurde die Alaninseitenkette vom β -Indolaldehyd aus nach der Erlenmeyerschen Hippursäuremethode aufgebaut. Im Laufe der Jahre wurde diese Methode immer wieder bearbeitet und die einzelnen Stufen verbessert (insbesondere durch Kondensation mit Hydantoin statt mit Hippursäure); allgemein gesehen blieb das Verfahren aber unbefriedigend. (Vgl. die Uebersicht von Hellmann, (34)). Harvey und Robson haben bei ihrer Synthese des 6-Methoxytryptophans dieses Verfahren angewandt.

Nachdem Snyder (35) entdeckt hatte, dass Gramin (XXIII), das aus Indol, Formaldehyd und Dimethylamin in glatter Mannich-Reaktion entsteht,



XXIII

ebenso wie die andern Mannichbasen in Gegenwart von Malonester und Natriumalkoholat als Alkylierungsmittel wirkt und dabei Dimethylamin abspaltet, war es endlich möglich, eine ergiebige Tryptophansynthese zu entwickeln. Wenn man nämlich Gramin als quartäres Salz auf Acetaminomalonester und Natriumäthylat einwirken lässt, so entsteht Skatylacetaminomalonester (XXIV), der durch Verseifung und Decarboxylierung in Acetyl-Tryptophan übergeht, woraus durch weitere Verseifung Tryptophan entsteht.



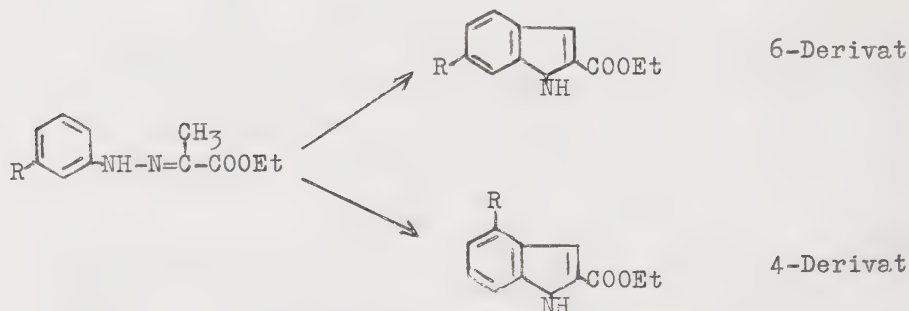
Bald wurde diese Synthese verbessert, und die Ausbeuten erhöht (36,37). Man fand, dass es nicht nötig ist, das quartäre Salz des Gramins zu bilden, weil auch Gramin selbst, in Gegenwart von katalytischen Mengen NaOH in siedendem Toluol mit Acetaminomalonestern den gleichen Skatylacetaminomalonestern liefert. Die Verwendung von Acetaminocyanessigestern brachte den Vorteil, dass die Verseifung des Kondensationsproduktes in einer einzigen Operation bis zum Tryptophan führt. Endlich hat Hellmann (38) durch verschiedene Änderungen (im besonderen durch Anwendung von Formaminomalonestern) die Synthese noch weiter vereinfacht, so dass man mit geringem Zeitaufwand das Tryptophan in einer Ausbeute von fast 90 % aus Indol bekommt.

Gegenüber der gut ausgebauten Graminmethode bieten einige neue Abänderungen keine wesentlichen Vorteile. So hat Butenandt (39) zuerst Acetaminomalonestern, Formaldehyd und Piperidin zu einer Mannichbase kondensiert, und diese mit Indol in Gegenwart von NaOH in siedendem Xylol umgesetzt, wobei wieder Skatylacetaminomalonestern entsteht. Iwao Arai (40) dagegen erhielt aus Gramin und Nitromalonestern einen Skatylnitromalonestern, welcher nach Verseifung zum Halbester besonders leicht CO₂ abspaltet, dafür aber dann unter Druck hydriert werden muss.

Die Graminmethode in ihren verschiedenen Ausführungen ist seither mit gutem Erfolg für die Synthese von verschiedenen Derivaten des Tryptophans angewandt worden (41,42,43).

Für die vorgesehene Synthese des Methoxytryptophans war die Hauptschwierigkeit die Darstellung des 6-Methoxyindols; von diesem aus ist das 6-Methoxytryptophan über die Graminsynthese leicht zu erreichen.

Von den zahlreichen Bildungsweisen für Indol und Indolhomologe sind nur wenige präparativ brauchbar. Im vorliegenden Falle war es auch nicht zu empfehlen, die im allgemeinen glatt verlaufende Methode von Fischer zu benutzen, weil bei m-substituierten Phenylhydrazonen der Indolringschluss prinzipiell nach zwei Richtungen verlaufen



kann und zu einem Gemisch von 6- und 4-substituiertem Indol führt. Die wenigen in der Literatur beschriebenen Beispiele bestätigen dies (44,31). Wenn der Ringschluss des Phenylhydrazons eindeutig verläuft, z.B. bei 5-substituierten Indolen, dann ist die Synthese nach Fischer sehr bequem, umso mehr, als man die substituierten Phenylhydrazine gar nicht herzustellen braucht, sondern die substituierten Phenylhydrazone von Brenztraubensäureester aus dem entsprechenden diazotierten Arylamin und Methylacetessigester nach Japp-Klingemann direkt herstellen kann (42,45).

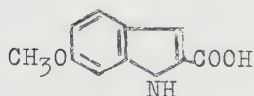
Aus dem angeführten Grunde fiel auch die elegante Tryptophansynthese von Warner und Moe (46) ausser Betracht, bei der das Phenylhydrazone des Produktes zyklisiert wird, das durch Michael-Kondensation von Acetaminomalonester und Acrolein erhalten wird. Dasselbe gilt für die Tryptophansynthese nach Plieninger (47), die vom α -Brom- γ -butyrolacton ausgeht und auch zu einem Ringschluss nach Fischer führt.

Man wandte sich daher vorerst an die gleiche Darstellungsmethode für 6-Methoxyindol, die schon früher von Kermack (31) und dann von Harvey und Robson (32) benutzt worden war:

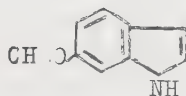


XXV

XXVI



XXVII



XXVIII

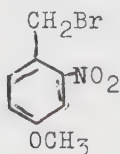
o-Nitro-p-methoxy-toluol (XXV) wurde mit Kaliumäthylat und Oxalester zum p-Methoxy-o-nitro-phenylbrenztraubensäureester (XXVI) kondensiert, dieser gab bei der Reduktion die Indolcarbonsäure (XXVII) und daraus erhielt man durch Decarboxylierung das 6-Methoxyindol (XXVIII).

Man hat die einzelnen Stufen eingehend untersucht und dabei verschiedentlich variiert, wobei schliesslich die im experimentellen Teil angegebenen Bedingungen sich als die vorteilhaftesten erwiesen. Das o-Nitro-p-methoxy-toluol war leichter auf dem von Schlittler und Barger (48) und von Faltis und Adler (49) beschrittenen Wege von p-Kresol aus zu erhalten, als von o-Nitro-p-Toluidin aus durch Diazotieren und Verkothen (32). Die Kondensation mit Kaliumäthylat wurde mit einigen Aenderungen nach der Vorschrift von Harvey und Robson durchgeführt, die einfacher und zuverlässiger befunden wurde als die der andern eben genannten Autoren (48, 49). Es erwies sich zweckmässig, wie es die englischen Forscher angeben, das bei der Kondensation entstanden. Kaliumsalz der Enolform des

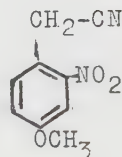
Methoxynitrophenylbrenztraubensäureesters direkt weiter zu verarbeiten, da es nicht leicht war, die Brenztraubensäure in guter Ausbeute rein zu isolieren. Dagegen erwies sich die Reduktion mit NH_3 und Eisen-II-sulfat, im Gegensatz zur Literaturangabe, als sehr unpraktisch und verlustreich, so dass mit einem anderen Reduktionsmittel, nämlich mit Dithionit in schwach alkalischer Lösung gearbeitet wurde (50). Auch für die reine 6-Methoxyindolcarbonsäure war die Isolierung mit Verlusten verbunden; da auch die Decarboxylierung der reinen Säure beim Erhitzen im Hochvakuum auf 100° nicht sehr glatt verlief, wurde auf die Darstellung der freien Säure verzichtet. Das Rohprodukt, das nach der Reduktion beim Ansäuern ausfiel, wurde mit Aether ausgekocht, aus der Aetherlösung mit NH_3 -Gas das Ammoniumsalz ausgefällt und dieses durch Erhitzen in Glycerin nach Harvey und Robson decarboxyliert.

Die Ausbeuten an reinem 6-Methoxyindol nach dieser Decarboxylierungsmethode waren ziemlich schwankend und bewegten sich um 50 % herum. Die Decarboxylierung von verschiedenen substituierten Indol-2-carbonsäuren verläuft überhaupt sehr unübersichtlich: Methoden, die in einem Fall gute Ausbeuten ergeben, versagen bei einer andern isomeren Indol-2-carbonsäure oft gänzlich (41,42,47).

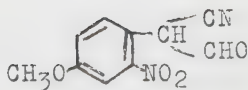
Um diese Decarboxylierungsstufe zu umgehen, versuchte man darauf, das 6-Methoxyindol auf einem andern Wege zu erhalten:



XXIX



XXX



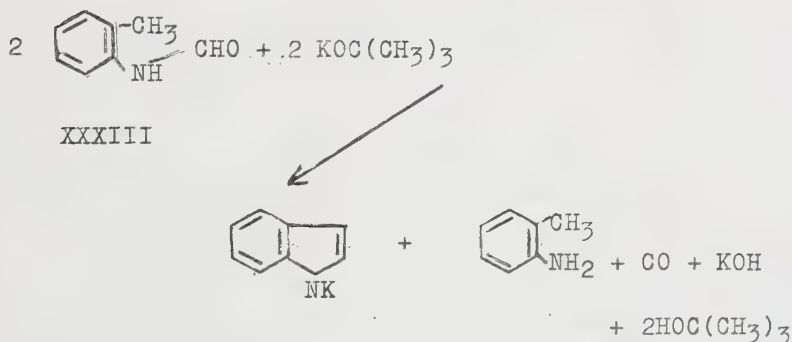
XXXI



XXXII

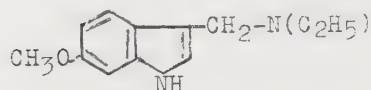
Methoxynitrobenzylbromid (XXIX) sollte mit NaCN das entsprechende Cyanid (XXX) geben, an die aktive Methylengruppe des letztern sollte mit Hilfe von Kaliumäthylat und Ameisensäureester eine Formylgruppe eingeführt werden (XXXI), worauf bei milder Reduktion sich ein 3-Cyan-indol gebildet hätte, aus welchem durch vorsichtige Verseifung die Indol-3-carbonsäure entstanden wäre (XXXII). Solche Indol-3-carbonsäuren lassen sich nun im allgemeinen viel leichter decarboxylieren als die 2-Isomeren. Methoxynitro-toluol wurde mit Brom unter Belichtung ins Bromid XXIX übergeführt; aber der Umsatz mit überschüssigem NaCN verlief völlig negativ, da man nur α, β -Di(o-Nitro-p-methoxy-phenyl) propionsäurenitril fassen konnte, ein Produkt, das durch die Einwirkung von einem Mol Bromid auf ein Mol fertig gebildetes Cyanid entsteht. Ein solches Verhalten war schon bei der Reaktion von o-Nitrobenzylchlorid mit KCN beobachtet worden (51).

Noch auf einem andern Weg versuchte man, zum Methoxy-indol zu gelangen. Vom Formyl-o-toluidin (XXXIII) führt eine Synthese zum Indol, die schon lange bekannt ist und in neuerer Zeit sorgfältig ausgearbeitet worden ist (52, 53).

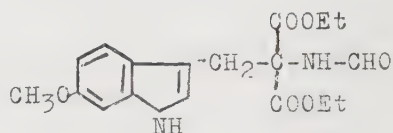


Während aber z.B. nach dieser Methode das 6-Methylindol dargestellt werden kann (41), verlief ein Versuch mit 2-Formamino-4-Methoxytoluol völlig negativ.

Aus dem 6-Methoxyindol wurden nun zwei verschiedene Mannichbasen dargestellt. Bei der Kondensation mit Formaldehyd und Diäthylamin in Eisessig unter den von Hellmann (38) angegebenen Bedingungen bildete sich in 70-80%iger Ausbeute das 6-Methoxy-skatyl-diäthylamin (XXXIV), welches mit Formaminomalonester in Gegenwart von katalytischen Mengen NaOH umgesetzt wurde.



XXXIV



XXXV

Während aber mit unsubstituiertem Gramin diese Kondensation fast quantitativ verläuft, erhielt man den 6-Methoxyskatylformaminomalonester (XXXV) nur in 50%iger Ausbeute; es bildeten sich immer noch harzige Nebenprodukte, die nicht gereinigt werden konnten und die beim Verseifen kein 6-Methoxytryptophan lieferten. Dieser Befund, dass eine Alkoxygruppe im Benzolring die Reaktion zwischen Gramin und Formaminomalonester empfindlich behindern kann, ist auch von Rydon festgestellt worden (42), welcher bei der gleichen Reaktion den 5-Aethoxyskatylformaminomalonester in 30%iger Ausbeute erhielt. Durch Verseifung mit NaOH und dann mit Essigsäure wurde aus dem 6-Methoxyskatylformaminomalonester das 6-Methoxytryptophan dargestellt.

Daneben wurde noch das 6-Methoxygramin hergestellt, und nach der Snyderschen Vorschrift (41) über das quartäre Ammoniumsalz mit Acetaminomalonester kondensiert. Mit dem in guter Ausbeute erhaltenen 6-Methoxyskatylacetaminomalonester und dem vorher erhaltenen 6-Methoxytryptophan wurden nun verschiedene Entmethylierungsversuche unternommen, die aber alle negativ ausfielen.

Harvey und Robson hatten ihr 6-Methoxytryptophan mit konzentrierten und mit verdünnten Mineralsäuren auf hohe

Temperaturen erhitzt, und dabei dunkelbraune und grünliche amorphe Massen bekommen. Es schien zuerst wahrscheinlich, dass die mildere Methode mit Pyridinhydrochlorid eher zum Erfolg führen würde. Aber in einer Versuchsreihe, in der verschiedene Reaktionszeiten und -temperaturen ausprobiert wurden, erhielt man stets entweder unverändertes Ausgangsmaterial zurück, oder gelbbraune amorphe Produkte, die in schwach saurer Lösung gelblich fluoreszierten und in alkalischer Lösung sich schnell dunkel färbten. Auch diese Entmethylierungsmethode ist also für die freie Aminosäure zu drastisch.

Weitere Versuche wurden mit 6-Methoxyskatylacetaminomalonester durchgeführt, in der Annahme, dass hier die Alaninkette genügend geschützt sei, und weil dieser Stoff in unpolaren Lösungsmitteln löslich ist und so die Verwendung von $AlCl_3$ erlaubt. Entmethylierungen in der Indolreihe und bei verwandten Körpern sind in grosser Zahl in der Literatur beschrieben. Besonders Beer hat mit verschiedenen Mitarbeitern zahlreiche Oxyderivate des Indols dargestellt, speziell 5,6 Dioxy-indole, um an diesen Stoffen das Problem der Melaninbildung zu studieren, und in vielen Fällen erhielt er diese Substanzen durch Erhitzen der entsprechenden Methoxyderivate mit $AlCl_3$ in Benzol (54). Früher schon waren Bufotenin-äthyläther und -methyläther durch Hoshino und Shimodaira mit $AlCl_3$ gespalten worden (55), und Julian und Pikel hatten Eserethol zu Eserolin abgebaut (56).

Aber einige Versuche mit $AlCl_3$ in Benzol, die den zitierten Vorschriften entsprechend angelegt worden waren, führten wieder nur zu Ausgangsmaterial oder zu total verharzten Produkten.

Auch das Erhitzen mit Eisessig, der mit Bromwasserstoff gesättigt war, führte nur zu fluoreszierenden amorphen Stoffen, die bei der Hydrolyse mit NaOH unter Stickstoff in Gegenwart von Dithionit wohl in Lösung gingen, aber kein kristallisiertes Produkt ergaben. Da Harmin und Harmalin mit Phosphorsäure glatt entmethyliert werden können (57), unternahm man einen Versuch mit dieser Säure, erhielt aber nur ein gelbbraunes, stark fluoreszierendes Material, das aus Aether mit Leichtbenzin umgefällt werden konnte, aber sich ebenfalls nicht reinigen liess.

B) EXPERIMENTELLER TEIL

Darstellung von 2-Nitro-4-Methoxy-Toluol (XXV)

a) Di-p-kresyl-carbonat wurde nach Faltis und Adler (49) dargestellt. 200 g p-Kresol wurden in 1 l 2n Natronlauge gelöst und bei 40-50° wurden vorsichtig 250 g einer 20%igen Phosgenlösung in Toluol zugefügt. Mittels eines Vibrators sorgte man für eine gute Durchmischung der 2 Phasen. Die Reaktion dauerte 3 Stunden, während derer die Temperatur stets auf 40-50° gehalten wurde. Beim Abkühlen schied sich das Carbonat aus der Toluollösung zum grossen Teil ab, der Rest wurde durch Eindampfen der Mutterlauge gewonnen. Das Rohprodukt wurde mit verdünnter Natronlauge gewaschen, getrocknet und aus heissem Aethanol umkristallisiert. F. 113°, Ausbeute 160 g (72% d.Th.).

b) m-Nitro-p-kresol wurde durch Nitrierung des obigen Carbonats nach Schlittler und Barger (48) erhalten. 160 g Carbonat wurden in 800 g Schwefelsäure suspendiert, und unter Rühren bei konstanter Temperatur (12-15°) mit einem Gemisch von 160 g Schwefelsäure, 89 g reiner Salpetersäure und 10 ml Wasser nitriert. Nach beendiger Reaktion hat man mit Eis verdünnt, das Di(m-Nitro-p-kresyl-)carbonat abfiltriert, gewaschen und durch Kochen mit 10% iger Sodalösung verseift. Hierauf wurde neutralisiert, das Isomere o-Nitro-p-kresol mit Wasserdampf abgetrieben, worauf das gewünschte Produkt beim Abkühlen als schwarzer Kristallkuchen ausfiel. Die Mutterlauge lieferte beim Ausziehen mit Essigester nur wenig weiteres Material. Das m-Nitro-p-kresol kann durch Hochvacuumdestillation gereinigt werden (Sdp. 110-115° bei 0,03 Torr), doch eignet sich das erhaltene Rohprodukt ebensogut zur weiteren Verarbeitung. Ausbeute 150 g schwarzes, aber kristallines Nitrokresol (75%).

c) 2-Nitro-4-methoxy-toluol. Die Methylierung wurde mit einem grossen Ueberschuss von Dimethylsulfat in alkalischer Lösung bei tiefer Temperatur bewerkstelligt (Harvey und Robson (32)), doch erwies es sich als vorteilhaft, den Methyläther aus der harzreichen Reaktionslösung

entsprechend der Vorschrift von Schlittler (48) durch eine langdauernde Wasserdampfdestillation abzutrennen. Das Wasserdampfdestillat wurde dann im Vakuum fraktioniert. Sdp. 75°/0,05 Torr.

Aus 150 g unreinem Nitrokresol erhielt man 121 g Methyläther, d.h. 40 % der Theorie, bezogen auf p-Kresol.

Versuch zur Darstellung von 2-Nitro-4-methoxy-benzylcyanid (XXX)

a) 2-Nitro-4-methoxy-benzylbromid (XXIX). Zu einer siedenden Lösung von 3,3 g (0,02 Mol) 2-Nitro-4-methoxy-toluol in 30 ml Tetrachlorkohlenstoff liess man portionenweise eine Lösung von 3,2 g Brom in 20 ml desselben Solventen unter Belichtung zufließen. Das Brom war nach jeder Zugabe innert weniger Minuten verbraucht. Nach beendeter Reaktion wurde die Lösung im Vakuum eingedampft und der Rückstand in Aether aufgenommen. Nach Zugabe von Leichtbenzin und Kühlung in Eis kristallisierte das Bromid aus. Weisse Nadeln vom F 65°, die beim Stehen am Licht dunkel werden und die Haut stark reizen. Ausbeute 4,3 g (90%).

$C_8H_8O_3NBr$ (246,07) ber. Br 32,48 gef. 32,59 %

b) Umsatz mit Cyanid. 11,2 g substituiertes Benzylbromid, 6,8 g Natriumcyanid und 0,6 g Natriumjodid wurden in 25 ml 50%igem Aceton 5 Stunden am Rückfluss gekocht. Die Lösung färbte sich von Beginn an grünschwarz und wurde mit der Zeit braun. Beim Abkühlen fielen reichlich gelbe Kristalle aus, die nach Umkristallisieren aus Aceton bei 164° schmolzen, und deren N-Gehalt auf die Formel des α, β -Di(o-Nitro-p-methoxyphenyl)propionsäurenitrils stimmt.

$C_{17}H_{15}O_6N_3$ (357,31) ber. N 11,77 gef. N 11,87 %.

Versuch der Indolsynthese nach Madelung (52)

a) 2-Formamino-4-methoxy-toluol (Formyl-isocresidin). Das Nitromethoxytoluol wurde nach Copisarow (58) mit Eisen und Essigsäure zum entsprechenden Amin (Isocresidin) reduziert. Dieses hat man durch Erhitzen mit einem kleinen Ueberschuss an 90%iger Ameisensäure nach Tyson (53) in die Formylverbindung übergeführt.

$C_9H_{11}O_2N$	(165,17)	ber. C	65,44	H	6,70 %
		gef. C	64,49	H	6,78 %

b) Versuch des Ringschlusses zum Indol. Die Madelung'sche Reaktion wurde genau nach den Angaben von Tyson (53) angesetzt. In einem Dreihalskolben, der mit Rückflusskühler, Stickstoffeinleitungsrohr und Luftfalle versehen war, löste man nach Füllen mit Stickstoff 4,1 g Kalium (0,105 Atome) in 85 ml absolutem tert. Butanol. Hierauf gab man 11,6 g Formylisocresidin (0,07 Mol) dazu und destillierte unter O_2 -Abschluss das Lösungsmittel ab. Der Rückstand wurde im Sandbad während 20 Minuten auf $350-360^\circ$ erhitzt und im N_2 -Strom erkalten gelassen. Nach Zugabe von 40 ml Wasser wurde mit Dampf destilliert, das Wasserdampfdestillat gründlich ausgeäthert und die Aetherauszüge mit Säure, Wasser und Sodalösung gewaschen. Nach dem Abdampfen des Aethers hinterblieb aber nur ein sehr geringer harziger Rückstand, aus dem sich kein 6-Methoxy-indol herausholen liess.

6-Methoxy-indol-2-carbonsäure (XXVII)

a) Kondensation des Nitromethoxytoluols mit Oxal-ester. Man löste 7,8 g von der Kruste befreites Kalium (0,2 Atome) in 50 ml absolutem Aethanol am Rückfluss auf und engte hierauf die Lösung bei 50° im Vakuum unter Feuchtigkeitsausschluss soweit ein bis das Aethylat beim Abkühlen fest wurde. Das Kaliumäthylat wurde mit 50 ml trockenem Aether überschichtet. Alsdann liess man unter Eiskühlung und starkem Schütteln 29,2 g Oxalsäurediäthyl-ester (0,2 Mol) in kleinen Portionen zufließen, wobei sich das Aethylat auflöste. Man kühlte das Gemisch mit

Eis-Salz und tropfte unter ständigem Rühren und guter Kühlung eine Lösung von 33,4g (0,2 Mol) Methoxynitrotoluol in 50 ml Aether ein. Die Lösung färbte sich dabei grün-schwarz, später braunrot. Nach zweitägigem Stehen bei Zimmertemperatur hatte sich das Kaliumsalz der Enolform des o-Nitro-p-methoxy-phenyl-brenztraubensäure-äthylesters (XXVI) als tiefroter kristalliner Niederschlag abgeschieden. Die Ausbeute betrug bei dieser Ausführung der Kondensation 65-78 % der Theorie.

b) Reduktion zur Indolcarbonsäure. Das oben erhaltene Reaktionsgemisch wurde mit 300 ml Wasser versetzt um den Niederschlag in Lösung zu bringen. Die Aetherschicht wurde abgetrennt und die tiefrote wässrige Lösung, die sich langsam aufhellte (wegen der Hydrolyse des Enolates und gleichzeitiger Verseifung der Estergruppe) zweimal mit 50 ml Aether ausgezogen. Aus den vereinigten Aetherauszügen erhielt man beim Destillieren geringe Mengen Nitromethoxytoluol zurück. Die wässrige Lösung wurde mit kleinen Portionen festem Natriumdithionit ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$) unter Rühren versetzt und durch portionenweises Zufügen von NaOH ständig schwach alkalisch gehalten. Bei der Reduktion stieg die Temperatur auf 40-50° an. Das Ende der Reaktion wurde daran erkannt, dass nach Zugabe von Dithionit und dann von Lauge die tiefrote Farbe des Brenztraubensäurenolates nicht mehr erschien. (50). Man säuerte bei tiefer Temperatur vorsichtig an, sammelte den braunen Niederschlag und trocknete ihn. Durch verlustreiches Umkristallisieren erhielt man daraus reine 6-Methoxy-indol-2-carbonsäure vom F. 196°. Das Rohprodukt wurde im Extraktor mit Aether ausgezogen, wobei schwarze Verunreinigungen ungelöst blieben. In die rötliche Aetherlösung leitete man bis zur Sättigung Ammoniakgas ein, filtrierte den gelblichen Niederschlag von Ammoniumsalz und wusch ihn mit Aether.

Ausbeute 22-30 %, bezogen auf Nitromethoxytoluol.

Decarboxylierung

5 g rohes Ammoniumsalz der 6-Methoxy-indol-2-carbonsäure wurden nach Harvey und Robson (32) in 20 ml wasser-

freiem Glycerin vorsichtig während 2 Stunden auf 200° erwärmt. Hierauf wurde das braunviolette Gemisch mit Wasser verdünnt und nach Kühlung mit Eis filtriert. Der Rückstand wurde mit peroxydfreiem Ligroin (60-90°) ausgekocht. Man erhielt 1,3-2,1 g (6-Methoxy-indol, F 92° (35-60 %)).

Acetaminomalonest. Formaminomalonest

Der Acetaminomalonest wurde nach Adank (59) durch Reduktion von Nitrosomalonest mit Zinkstaub und Eisessig dargestellt. Ausbeute 48 %, F 94°.

Der Formaminomalonest wurde nach Hellmann (38) aus reinem Nitrosomalonest mittels Zinkstaub und Ameisensäure hergestellt. Ausbeute 40 %, F 46°.

3-Diäthylaminomethyl-6-methoxy-indol (XXXIV)

6,3 g 6-Methoxy-indol wurden mit Eis gekühlt und dann gleichzeitig mit den folgenden eiskühlten Lösungen versetzt: 3,3 ml 40%igem Formalin, 3,1 g wasserfreiem Diäthylamin, 9 ml 60%iger Essigsäure (38). Das Indol löste sich unter Erwärmung auf. Zwei Stunden lang liess man bei gewöhnlicher Temperatur stehen. Die gelbe Flüssigkeit wurde hierauf mit 2n NaOH versetzt, wobei ein Öl ausfiel, das langsam kristallisierte. Nach Abdekantieren und Trocknen wurde das Rohprodukt mit reinem Ligroin (60-90°) ausgekocht, worauf die Mannichbase beim Abkühlen kristallin ausfiel. F 72°. Ausbeute 5,5 - 6,3 g (70-80 %).

$C_{14}H_{20}ON_2$	(232,32)	ber.	C 72,37	H 8,68	N 12,06 %
		gef.	C 71,95	H 8,45	N 11,85 %

6-Methoxy-gramin

Unter scharfer Kühlung vermischte man 4 ml Eisessig mit 4 ml 33%iger Dimethylaminlösung, fügte dann unter ständiger Kühlung 1,8 ml 40%iges Formalin zu und goss das Gemisch zu 3,6 g Methoxy-indol. Beim Schütteln ging das Indol in Lösung, wobei sich die Mischung erwärmte. Nach einigen Stunden wurde mit verdünnter Natronlauge versetzt, über Nacht im Eisschrank stehen gelassen und nach Abfiltrie-

ren mit Ligroin ausgekocht. Man erhielt 4 g reines Produkt (78 %). F 89°.

$C_{12}H_{16}O_2N_2$ (204,26) ber. N 13,71 gef. N 13,74 %.

6-Methoxyskatyl-formaminomalonester (XXXV)

Zu 11 ml siedendem trockenem Toluol, in dem sich 0,15 g gepulvertes NaOH befanden, gab man 2,1 g 6-MeO-skatyl-diäthylamin und 2,35 g Formaminomalonester. Man erwärmte im Ölbad auf 130° und leitete gleichzeitig durch eine Kapillare Stickstoff ein. Nach einer Stunde kühlte man auf 0° ab. Die abgeschiedenen Kristalle wurden aus heissem Toluol umgelöst. F 125°. Ausbeute 1,62 g (50%).

$C_{18}H_{22}O_6N_2$ (362,37) ber. N 7,73 gef. N 7,77 %

Aus der braunen Mutterlauge erhielt man beim Eindampfen ein Harz, welches 6 Stunden mit 20 ml 2n Natronlauge gekocht wurde. Der grösste Teil ging in Lösung, aber beim Ansäuern fiel ein Niederschlag aus, der sofort wieder verharzte,

DL-6-Methoxytryptophan (XXII)

1,6 g des oben erhaltenen Produktes wurden 6 Stunden lang in einer Lösung von 0,85 g NaOH in 9 ml Wasser gekocht. Zur klaren Lösung fügte man 1,5 ml Eisessig und erhitzte weiter. Dabei entwickelte sich CO₂ und bald begann ein Niederschlag auszufallen. Nach Stehen über Nacht in Eis wurde abfiltriert und das rohe Methoxytryptophan durch Auskochen mit absolutem Methanol, der die Verunreinigungen löst, gereinigt. Ausbeute 0,84 g (82%).

F 274° (Harvey und Robson: F 274°).

$C_{12}H_{14}O_3N_2$ (234,25) ber. N 12,00 gef. N 12,10 %.

6-Methoxyskatyl-acetaminomalonester

4,35 g Acetaminomalonester und 4,1 g Methoxygramin wurden in einer Natriumäthylatlösung (0,46 g Natrium in 50 ml Äethanol) aufgelöst, hierauf unter Eiskühlung innert 5 Minuten mit 5,0 g Dimethylsulfat versetzt. Beim Stehen

über Nacht fielen Kristalle aus, und nach dem Verdünnen mit Wasser schied sich das Produkt kristallin ab. Nach Stehen im Eisschrank wurde abfiltriert und aus Toluol umkristallisiert. F 144°. Ausbeute 3,4 g (91%).

$C_{19}H_{24}O_6N_2$ (376,40) ber. C 60,62 H 6,42 N 7,45 %
gef. C 60,71 H 6,40 N 7,55 %.

Entmethylierungsversuche mit 6-Methoxytryptophan

5 Proben zu je 150 mg 6-Methoxytryptophan wurden mit Pyridinhydrochlorid, das frisch aus Aether abzentrifugiert worden war, vermischt und sofort abgeschlossen. Hierauf liess man trockenen und O_2 -freien Stickstoff durch das Kölbchen streichen und erwärmte im Luftbade:

- | | |
|--------------------|-------------------------|
| a) 3 Min. auf 150° | d) 20 Min. auf 200-210° |
| b) 10 " " 160-170° | e) 20 " " 220°. |
| c) 10 " " 180-190° | |

Hierauf wurde jeweils sofort im Stickstoffstrom abgekühlt, der Rückstand in Wasser gelöst, mit $NaHCO_3$ auf pH 7 gebracht und im Vakuum bis zur Trockene eingedampft. Der Rückstand der Probe a) hatte nach dem Waschen mit sehr wenig Wasser und Zentrifugieren den Schmelzpunkt 270° (Ausgangsmaterial, Misch-Smp.). Aus dem Rückstand der Probe c) erhielt man nach Waschen mit Wasser, Alkohol und Aether ein weisses Pulver vom F 245-250°, das noch 12,1 % Methoxyl enthielt (berechnet für das Ausgangsmaterial: 13,3 % $OOCH_3$). Die andern gelblichen Rückstände waren fast völlig löslich in Wasser und es gelang nicht, sie irgendwie zu fraktionieren.

Entmethylierungsversuche mit 6-Methoxyskatyl-acetaminomalonester

- a) 300 mg 6-Methoxyskatyl-acetaminomalonester wurden 20 Min. mit 5 ml mit HBr-gesättigtem Eisessig am Rückfluss gekocht. Sofort trat eine grünschwarze Färbung ein und alles ging in Lösung. Man dampfte im Vakuum zur Trockne ein, nahm in wenig Wasser auf und neutralisierte die fluoreszierende Lösung genau. Dabei fiel ein dunkler Niederschlag aus, der abgetrennt wurde (130 mg). Aber

- weder dieser Niederschlag, noch andre amorphe Fraktionen, die aus der Mutterlauge nach Eindampfen und Waschen mit Wasser, Aethanol und Isobutanol abgetrennt wurden, konnten durch Verseifen mit Natronlauge (unter N_2 und unter Zusatz von Dithionit) in kristalline oder wenigstens farblose Präparate verwandelt werden.
- b) Ein zweiter Versuch mit Eisessig HBr (300 mg, 10 Min. gekocht) führte zu ähnlichen amorphen Produkten wie der erste.
- c) 500 mg Methoxyderivat wurden mit 800 mg frisch sublimiertem $AlCl_3$ 12 Stunden in 20 ml Benzol gekocht. Ein schwarzer Bodensatz war entstanden, die Lösung war grünlich. Nach Zersetzen mit Eis und Salzsäure wurde die Benzolschicht eingedampft und der Rückstand mit Ligroin ausgekocht. Man erhielt etwas Ausgangsmaterial zurück (F 135-138°). Aus der wässrigen Lösung konnten nur violette bis schwarze amorphe Niederschläge erhalten werden.
- d) Ein neuer Ansatz mit 400 mg und der doppelten Menge $AlCl_3$ führte zu genau dem gleichen Ergebnis.
- e) 500 mg Methoxyskatylacetaminomalonester wurden mit 3 ml Phosphorsäure (85%) 2 Stunden auf 130° erwärmt, dann mit Wasser versetzt und mit $NaHCO_3$ unter Zugabe von wenig Dithionit, neutralisiert. Ein geringer schwarzer Niederschlag wurde abzentrifugiert, die klare gelbe Lösung eingedampft und das Natriumphosphat erschöpfend mit Isobutanol ausgezogen. Beim Einengen des Isobutanols erhielt man ein braunes Produkt, welches aus Aetherlösung mittels Leichtbenzin als flockiger Niederschlag ausgefällt werden konnte und in wässriger Lösung intensiv gelb fluoreszierte. Aber auch dieser Niederschlag war nicht einheitlich und liess sich nicht weiter reinigen.

IV) ZUSAMMENFASSUNG

- I) Es wurden verschiedene Versuche unternommen, 6-Methoxy-indol zu synthetisieren. Die schon beschriebene Synthese, die von Methoxynitrotoluol aus über Methoxynitrophenylbrenztraubensäure und über Indol-2-carbonsäure führt, wurde genau untersucht und in verschiedenen Punkten abgeändert.
- II) Es gelang nicht, 6-Methoxy-indol aus Formyl-isocresidin nach Madelung herzustellen; ebenfalls misslang ein Syntheseversuch, der zur Indol-3-carbonsäure hätte führen sollen.
- III) Ausgehend von 6-Methoxy-indol wurden mit Diäthylamin und mit Dimethylamin zwei Mannichbasen hergestellt und mit Formamino- beziehungsweise Acetaminomalonestern umgesetzt. Aus dem 6-Methoxyskatyl-formaminomalonestern erhielt man durch Verseifung 6-Methoxytryptophan.
- IV) Es wurden einige Entmethylierungsversuche mit 6-Methoxytryptophan und mit 6-Methoxyskatyl-acetaminomalonestern durchgeführt, doch war es nicht möglich, 6-Oxytryptophan aus den Reaktionsgemischen zu isolieren.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1) Butenandt et al., Z.physiol.Chem. 279, 27 (1943)
- 2) Butenandt et al., Z.Naturforschung 1949, 242
- 3) Y.Kotake, Z.physiol.Chem. 195, 158 (1931)
- 4) Musaio, Spada, Casini, Gazz. 80, 171 (1950)
- 5) Wieland und Witkop, A. 543, 171 (1940)
- 6) Witkop, A. 558, 98 (1947)
- 7) Horner, A. 548, 117 (1941)
- 8) Julian und Pikl, Am.Soc. 57, 2026 (1935)
- 9) M.Kotake, Sakan, Miwa, Am.Soc. 72, 5085 (1950)
- 10) Cornforth et al., Biochem.J. 48, 591 (1951)
- 11) Sakan und Hayaishi, J.biol.Chem. 186, 177 (1950)
- 12) Amano, Torii, Ritani, Med.J.Osaka Univ. 2, 45 (1950)
- 13) Mason und Berg, J.biol.Chem. 188, 783 (1951)
- 14) Knox und Mehler, J.biol.Chem. 187, 419, 431 (1950)
- 15) Witkop et al., Am.Soc. 73, 713, 1558, 2188, 2196, 2641 (1951)
- 16) Witkop et al., Exper. 8, 36 (1952)
- 17) Fumio Jtô, Vitamins 4, 269 (1951)
- 18) Mason und Berg, J.biol.Chem. 195, 515 (1952)
- 19) Schweigert und Pearson, J.biol.Chem. 168, 555 (1947)
- 20) Vandelli, Acta vitaminol, 5, 55 (1951)
- 21) Musaio et al., J.biol.Chem. 196, 184 (1952)
- 22) Heidelberger et al., J.biol.Chem. 179, 139, 141, 151 (1949)
- 23) Schayer, J.biol.Chem. 187, 776 (1950)
- 24) Schayer und Henderson, J.biol.Chem. 195, 657 (1952)
- 25) Wieland et al., A. 513, 1 (1934)
- 26) Jensen und Chen, J.biol.Chem. 116, 87 (1936)
- 27) Udenfriend et al., Exper. 8, 379 (1952)
- 28) Rapport et al., J.biol.Chem. 176, 1234 (1948)
- 29) Rand und Reid, Nature 168, 385 (1951)
- 30) Erspamer und Ottolenghi, Exper. 8, 31 (1952)
- 31) Kermack, Perkin und Robinson, Soc. 1921, 1617
- 32) Harvey und Robson, Soc. 1938, 97

- 33) Ellinger und Flamand, B. 40 3027 (1907)
- 34) Hellmann, Z. Ang. Chem. 61, 352 (1949)
- 35) Snyder et al., Am. Soc. 66, 350 (1944)
- 36) Albertson et al., Am. Soc. 66, 500 (1944), 67, 36 (1945)
- 37) Snyder et al., Am. Soc. 67, 38 (1945)
- 38) Hellmann, Z. physiol. Chem. 284, 163 (1949)
- 39) Butenandt et al., Z. physiol. Chem. 284, 175 (1949)
- 40) Iwao Arai, J. Pharm. Soc. Japan 71, 671 (1951)
- 41) Rydon, Soc. 1948, 705
- 42) Rydon und Siddappa, Soc. 1951, 2462
- 43) Jackmann und Archer, Am. Soc. 68, 2105 (1946)
- 44) Späth, B. 63, 122 (1930)
- 45) Beer et al., Soc. 1951, 2426
- 46) Warner und Moe, Am. Soc. 70, 2763 (1948)
- 47) Plieninger, B. 83, 268 (1950)
- 48) Schlittler und Barger, Helv. 15, 397 (1932)
- 49) Faltis und Adler, B. 77, 692 (1944)
- 50) Cornforth und Robinson, Soc. 1942, 680
- 51) Bamberger, B. 19, 2635 (1886)
- 52) Madelung, B. 45, 1130 (1912)
- 53) Tyson, Org. Synth. 23, 43 (1943)
- 54) Beer et al., Soc. 1948, 1605, 2223 ; 1949, 2061 ; 1951, 2029
- 55) Hoshino und Shimodaira, A. 520, 19 (1935)
- 56) Julian und Pikel, Am. Soc. 57, 563, 755 (1935)
- 57) Konovalova und Orekhov, Arch. Pharm. 273, 156 (1935)
- 58) Copisarow, Soc. 1929, 252
- 59) Adank, Diss. Zürich 1952.

II DIE VERWENDUNG VON MAGNESIUM BEI DER ACYLIERUNG VON ACETESSIGESTER

I) EINLEITUNG

Die Organomagnesiumsalze wurden im Jahre 1901 von Grignard entdeckt und haben sich seither als unentbehrliches Hilfsmittel für die organische Synthese erwiesen, dank ihres ausserordentlich vielfältigen Anwendungsreiches. Es hat aber auch nicht an Versuchen gefehlt, das Magnesiummetall noch in anderen chemischen Reaktionen für das präparative Labor dienstbar zu machen.

Neben der überragenden Wichtigkeit der Grignardschen Reaktionen, haben jedoch diese weiteren Verwendungsmöglichkeiten für das metallische Magnesium nie eine grössere Bedeutung erlangt, und blieben auf wenige Spezialfälle beschränkt, wo Ausbeuten gegenüber klassischen Verfahren verbessert werden konnten.

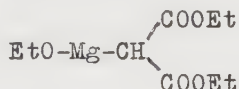
Besonders zu Reduktionszwecken hat man verschiedentlich Magnesium an Stelle anderer Metalle angewandt, und allenthalben brauchbare Resultate erzielt. Erwähnt seien nur die Reduktion von Ketonen zu Pinakonen, von Nitroverbindungen zu Azoxy- und Azoderivaten, von Schiffischen Basen zu Aminen, von Ketonen und Aldehyden zu Alkoholen (1). Zur Abspaltung von Brom aus α -Dibromverbindungen zum Olefin lässt sich mit Vorteil Magnesium verwenden (2), ebenso gelangen damit gewisse Kondensationen von aromatischen Aminen mit CO_2 . (3)

Eine interessante katalytische Wirkung wurde von Spasow (4) aufgefunden: Magnesiumspäne katalysieren allgemein die Veresterung von Säurechloriden mit Alkoholen, speziell tertiären, und Phenolen, und ermöglichen eine direkte Acylierung von Acetessigester.

Auch die Alkoholate des Magnesiums, die aus aktiviertem Metall und Alkohol entstehen, hat man in einigen Reaktionen eingesetzt, die üblicherweise mit Natriumalkoholat durchgeführt werden. Bekannt ist das elegante Verfahren zur Trocknung von Methanol und Aethanol mit Magnesiumalkoholat (5); auch Umesterungen wurden beschrieben (3), ferner einige Kondensationen mit Harnstoff (Synthese von Barbitursäuren und von Cyanacetylharnstoffen (6)) und einige aliphatische Aethersynthesen (7).

Während jedoch diese Reaktionen bei der Verwendung von Magnesiumalkoholat nicht prinzipiell anders verlaufen und nicht immer bessere Ausbeuten zeitigen als mit Natriumalkoholat, trifft dies zu bei der von Lund (8) eingehend untersuchten Alkylierung und Acylierung von Malonsäurediäthylester. Sowohl der Umsatz von Alkylhalogeniden wie der von Säurechloriden mit dem Magnesiumderivat des Malonesters unterscheiden sich in einigen wichtigen Punkten von den klassischen Verfahren mit Natriummalonester.

Der Aethoxy-magnesium-malonester



der sehr leicht durch Erhitzen von Malonester mit aktiviertem Magnesium in absolutem Aethanol hergestellt werden kann, reagiert nämlich nur mit besonders aktiven Halogenalkylen, und wegen seiner Löslichkeit in unpolaren Lösungsmitteln verläuft der Umsatz mit Säurechloriden einfacher und glatter als mit Natriummalonester.

Viscontini und Adank (9) übertrugen dieses Verfahren von Lund auf Acetaminomalonester, der mit Benzoylchlorid den C-Benzoylacetaminomalonester hätte liefern sollen. Es entstand aber nur in mässiger Ausbeute ein Produkt, das wahrscheinlich die isomere O-Benzoylverbindung war.

Dagegen gelang ihnen die Anwendung dieses Acylierungsverfahrens auf Acetessigester. Sie liessen bei tiefer Temperatur Magnesiumäthylat auf diesen Ester einwirken und behandelten das entstandene Zwischenprodukt in ätherischer Lösung mit Benzoylchlorid. Sie erhielten auf diese Weise Benzoylacetessigester und aus diesem durch Säurespaltung Benzoylessigester, in besserer Ausbeute als nach dem klas-

sischen Verfahren von Bouveault und Bongert (10) mit Natriumacetessigester.

Das Ziel meiner Untersuchungen war nun, diese Reaktion des Acetessigesters genauer zu studieren und durch Variation des Säurechlorides auf ihre allgemeine Anwendbarkeit zu prüfen, um über die C-Acyl-acetessigester zu β -Ketosäureestern zu gelangen.

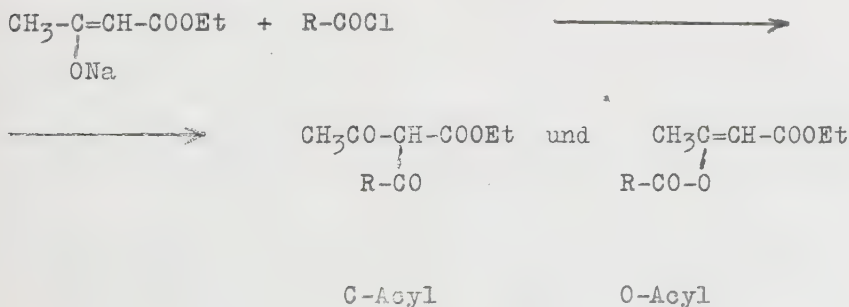
II) THEORETISCHER TEIL

Die Acyl-essigsäureester, also die Homologen des Acetessigesters vom allgemeinen Typ



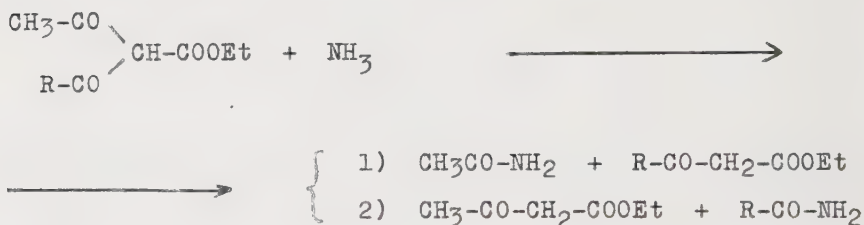
besitzen eine grosse Reaktionsfähigkeit und spielen deshalb eine bedeutende Rolle als Zwischenstufen in allerlei Synthesen. Es gibt nun zahlreiche Darstellungsmöglichkeiten für diese Verbindungsklasse, von denen allerdings nur wenige befriedigen. Vieler solcher Synthesen verlaufen nicht glatt, bei andern sind manchmal die Ausgangsmaterialien nicht leicht zugänglich. (Vgl. die Uebersicht über die Synthesen von β -Ketoestern (9)).

Das älteste dieser Verfahren (abgesehen von der gemischten Claisenkondensation) ist dasjenige von Bouveault und Bongert (10) und besteht in folgendem. Man lässt ein Säurechlorid in ätherischer Lösung auf Natriumacetessigester einwirken, wodurch sich ein Gemisch von C-Acyl- und O-Acyl-acetessigester bildet:



Die C-Acyl-verbindung kann nun aus dem Gemisch abgetrennt werden, da sie beim Schütteln mit eiskalter Soda-lösung, eventuell mit verdünnter Natronlauge, als Enol in Lösung geht und durch Ansäuern wieder abgeschieden werden kann.

Wird die Aetherlösung des C-Acyl-acetessigesters mit Ammoniakgas gesättigt, so tritt die Säurespaltung ein, welche prinzipiell nach zwei Richtungen verlaufen kann:



Je grösser der Rest R gegenüber CH₃ ist, umso mehr wird die Konkurrenzreaktion 2) zurückgedrängt sein, und umso grösser wird die Ausbeute am gewünschten β -Keto-ester sein.

Diese Synthese von β -Ketoestern ist also mit zwei Mängeln behaftet: einmal verläuft die Acylierung des Natriumacetessigesters nicht einheitlich, sondern führt zu einem Gemisch, sodann verläuft auch die Säurespaltung nie vollständig nach der gewünschten Richtung.

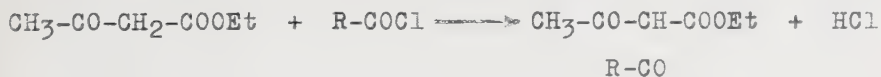
Gleichwohl wird diese Methode immer wieder angewandt, denn die Vorteile der leichten Zugänglichkeit der Ausgangsmaterialien und der allgemeinen Anwendbarkeit der Reaktion auf alle möglichen Säurechloride wiegen die erwähnten Nachteile auf. Es ist zwar möglich, die als Nebenprodukt erhaltenen, in Alkali unlöslichen O-Acylderivate $\text{R-COO-C(CH}_3\text{)=CH-COOEt}$ durch Kochen mit Kaliumcarbonat und Acetessigester zum Teil in C-Acyl-isomere umzulagern, und so die Ausbeute zu erhöhen (10,11), aber dieser umständliche Kunstgriff wird nach den Literaturangaben selten angewandt. Im Gegenteil, man verzichtet gewöhnlich auf eine Abtrennung des O-Acyl-isomeren und unterwirft das Gemisch direkt der Säurespaltung (12,13).

Die Angaben über die Ausbeuten an Acylacetessigestern nach diesem Verfahren sind ziemlich übereinstimmend, wenigstens was die Glieder mit mittlerer Anzahl C-Atome an-

belangt. Hunsdiecker (12) erzielte Ausbeuten von 75-85% an einem Gemisch von O- und C-Acyl-derivaten, aus welchem die β -Ketoester in einer Ausbeute von 65-70% erhalten wurden. Ähnlich sind die Resultate von Shriner (14), von Kögl (13) und von Anderson (15). Auch die höheren Säurechloride (von C₁₀ an aufwärts) sind neuerdings in befriedigender Ausbeute nach dieser Methode umgesetzt worden. (16,17).

Man kann Acetessigester aber auch ohne Verwendung von Natrium mit Säurechloriden umsetzen. In Pyridinlösung entstehen aus Säurechloriden und Acetessigester ausschliesslich die O-Acylacetessigester. Bei der Kondensation von Säurechloriden mit Kupfer-acetessigester, bildet sich ein Gemisch der beiden Acyl-isomeren, ebenso bei einigen andern Metallderivaten des Acetessigesters. Von diesen ist in neuerer Zeit nur das Calcium-derivat näher untersucht worden. Hackman (18) stellte es durch Erhitzen von Acetessigester mit CaO in Benzol her und führte damit einige Acylierungen und Alkylierungen durch, wobei die erzielten Ausbeuten kleiner waren als bei den entsprechenden Reaktionen mit Natriumacetessigester.

Die kurz erwähnte Synthese nach Spassow (4) besteht in einer durch Mg-metall katalysierten direkten Umsetzung von Säurechloriden mit Acetessigester nach dem Schema:



Bei dieser Reaktion, die in siedendem Benzol stattfindet, wirkt das Mg nur katalytisch und findet sich zum grossen Teil unangegriffen wieder. Mit Acetylchlorid beträgt die Ausbeute 75%, mit höheren Homologen nur 30-45%, und mit Benzoylchlorid führt die Reaktion weiter zu einem komplizierten Gemisch. Wenn es auch eventuell möglich ist, dass sich die Ausbeuten durch Verbesserung der Aufarbeitung steigern lassen, bleibt das Verfahren demnach wenig verallgemeinerungsfähig.

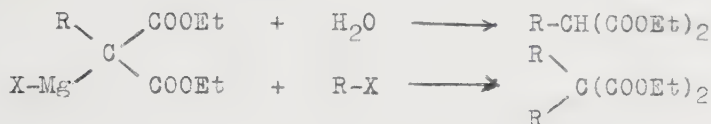
Unser Verfahren mit Mg (9) besteht in Folgendem. Man stellt zuerst Mg-äthylat dar, indem man absoluten Äthanol

auf Mg-späne unter Zugabe von wenig CCl_4 als Aktivierungsmittel einwirken lässt, und durch Zusatz von Aether die Reaktion in Gang hält. Meerwein (1) führt die Auflösung des Mg in Aethanol durch 5-stündiges Erhitzen in Xylol mit HgCl_2 und Jod als Katalysator durch; nach unserm Verfahren sind nach 2-3 Stunden bei Zimmertemperatur mehr als 9/10 des Metalls umgesetzt.

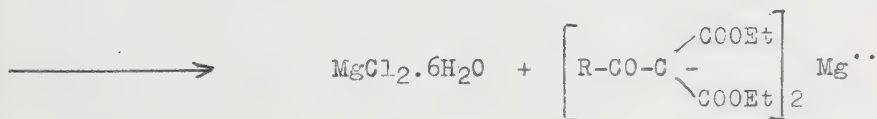
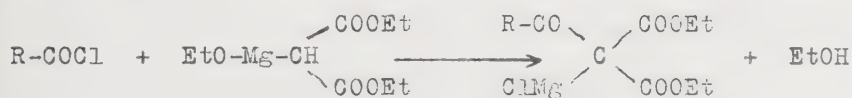
Dann wird Acetessigester, gelöst in wenig Aether, zugegeben und gut gerührt. Der körnige Niederschlag des Aethylates geht dabei langsam in Lösung, und die Reste von nicht angegriffenem Mg kommen zum Vorschein. Bis auf eine geringe Trübung geht alles in Lösung, sofern genügend Aether vorhanden ist. Diese Lösung des Zwischenproduktes wird nun stark gekühlt und unter gutem Rühren lässt man die ätherische Lösung des Säurechlorides eintropfen. Unter exothermer Reaktion bildet sich jetzt ein neues Zwischenprodukt, das Mg und Cl enthält und das sofort ausfällt. Nach Beendigung des Umsatzes wird das ganze Gemisch mit Eis und verdünnter Schwefelsäure behandelt, wodurch der Acyl-acetessigester in Freiheit gesetzt wird und im Aether gelöst bleibt.

Ueber den Mechanismus dieser Reaktion lassen sich noch keine definitiven Aussagen machen, doch ist es wahrscheinlich, dass die zwei auftretenden Zwischenprodukte analoge Konstitution haben wie die von Lund (8) beschriebenen Mg-haltigen Derivate des Malonesters. Wenn man Malonester mit aktiviertem Mg in Aethanol erhitzt, so bildet sich in glatter Reaktion der Aethoxy-Mg-Malonester $\text{EtO-Mg-CH}(\text{COOEt})_2$, der beim Abkühlen kristallin ausfällt. Die Analysendaten stimmen annähernd auf diese Formel, und ein Beweis kann darin gesehen werden, dass Mg mit Malonester allein nicht reagiert und dass C-Isopropyl-malonester, der noch ein aktives H-Atom hat, eine analoge Reaktion eingeht.

Dieser Aethoxy-Mg-malonester ist in unpolaren Lösungsmitteln gut löslich und erlaubt daher, den Umsatz mit Alkylhalogeniden und Säurechloriden in homogener Phase auszuführen. Es reagieren aber nur besonders reaktionsfähige Alkylhalogenide (Alkylsulfate, Allylbromide, Alkyljodide, Phenacylchlorid, Chloressigester), die nach Lund folgendermassen umgesetzt werden:

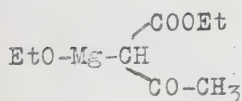


Man kann also auch 2 Substituenten in einer Operation einführen. Mit Säurechloriden gestaltet sich die Reaktion nach Lund auf diese Weise:

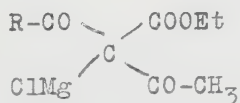


und diese letzte Verbindung, die isoliert wurde, liefert mit Säure den freien Ketomalonester.

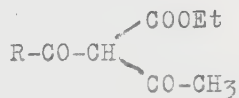
In Analogie zu diesen Formelbildern nehmen wir nun als Arbeitshypothese an, dass sich bei unserer Reaktion zuerst ein Aethoxy-Mg-acetessigester (I) bildet, welcher mit Säurechloriden ein neues Zwischenprodukt (II) gibt, das dann mit Säuren zum Acyl-acetessigester zerlegt wird (III):



I



II



III

Es gelang aber nicht, diese angenommenen Zwischenprodukte I und II in einwandfreiem, analysenreinem Zustand zu isolieren. Das erste Zwischenglied I wurde als amorphes weisses Pulver erhalten, das in absolutem Aethanol, Methanol, Aceton, Essigester, Aether, Benzol, Leichtbenzin usw. glatt löslich ist und durch Wasser sofort zu Acetessigester und $Mg(OH)_2$ zerlegt wird. Die Analysenwerte sind schwankend; immerhin stimmen die Mg-Werte besser auf Aethoxy-Mg-acetessigester als auf das Mg-enolat des Acetessigesters, von welchem sich unsere Verbindung auch im Verhalten gegen Wasser unterscheidet.

Im Unterschied zum Aethoxy-Mg-malonester von Lund reagiert unser Aethoxy-Mg-acetessigester nicht mit aktiven Halogenalkylen; wenigstens blieben orientierende Versuche mit Allylbromid, Benzylbromid und Aethyljodid ohne Erfolg.

Wir isolierten auch das Zwischenprodukt II, eine amorphe Substanz, deren Mg-Gehalt sehr gut auf die angegebene Formel passt.

Packendorff (19) untersuchte eine Reihe von Verbindungen mit aktivierter Methylengruppe auf ihr Verhalten gegen Calciumkarbid und fand, dass Cyanessigester fast ebenso aktiv ist wie Acetessigester. Man unternahm daher einen Versuch, mittels Mg-äthylat nach unserer Methode ein Aethoxy-Mg-cyanessigester darzustellen. Es trat aber keine Reaktion ein, was in Uebereinstimmung mit Lund erwartet werden konnte, der ebenfalls erfolglos versucht hatte, durch Erhitzen von Cyanessigester mit Mg und Aethanol, ganz analog wie beim Malonester, zu diesem Stoff zu gelangen. Acetessigester reagiert übrigens auch beim Erhitzen mit aktiviertem Mg in absolutem Aethanol nach Lund, doch verliefen die auf diese Art angelegten Acylierungsversuche sehr uneinheitlich, mit sehr schlechter Ausbeute. Es war nötig, immer zuerst das Mg-äthylat herzustellen und dann erst den Acetessigester einwirken lassen.

Nach dem geschilderten Verfahren hat man einige leicht zugängliche Säurechloride umgesetzt, um die allgemeine Anwendbarkeit der Methode festzustellen. Im experimentellen Teil sind die einzelnen Acyl-acetessigester und die daraus hergestellten β -Ketoester zusammengestellt.

Es war von Interesse, festzustellen, ob sich nach unserer Methode ebenfalls O-Acyl-acetessigester bilden. Eine

Probe des unten beschriebenen Methylester-succinyl-acet-essigester wurde in Aether gelöst und mit eiskalter gesättigter Sodalösung ausgeschüttelt. Es blieben nur etwa 2% des angewandten Esters im Aether zurück, als ein Rückstand der immer noch eine rote Eisenchloridreaktion zeigte. Der gelöste Anteil konnte durch vorsichtiges Ansäuern zu 35% zurückgewonnen werden. Der gleiche Versuch wurde mit gleichem Ergebnis mit Carboxymethylacetessigester wiederholt. Es ist also nicht mit Sicherheit entschieden, ob sich tatsächlich O-Acylderivate bilden, auf jeden Fall wäre ihr Prozentsatz weit geringer als bei der Acylierung von Natriumacetessigester.

Die Ausbeuten an Acyl-acetessigestern nach unserm Verfahren sind durchaus befriedigend. Sie bewegen sich von 70 bis 90 % bei Ansätzen von 0,1 Mol und Destillation des Reaktionsproduktes. Nur mit Chlorkohlensäuremethylester ist das Resultat sehr viel schlechter. Beim Laurinsäurechlorid, wo die Ausbeute 66 % beträgt und beim Palmitinsäurechlorid, wo sie nur 56 % ausmacht, wurde beim Eindampfen der Aetherlösung ein Nebenprodukt erhalten, das durch Waschen mit Ligroin vom öligen Hauptprodukt getrennt werden konnte. Das erste dieser Nebenprodukte schmilzt bei 96°, das im Falle des Palmitoylchlorides entstandene bei 76°, doch liessen sich beide Stoffe, auf Grund der Analysenwerte, nicht mit bekannten Derivaten von Laurinsäure und Palmitinsäure identifizieren. Im Falle der Stearinsäure endlich, bildete sich beim Zersetzen der Reaktionsmischung mit verdünnter Säure ein dicker Brei. Dieser konnte nicht genügend gewaschen werden und enthielt deshalb noch gebundenes Mg. Umkristallisiert aus Essigester oder aus Methanol schmolz die Substanz bei 85-86°, hinterliess beim Verbrennen einen Glührückstand von MgO und scheint auf Grund der Analysenwerte das Mg-enolat des Stearoylacetessigesters zu sein. Durch sehr vorsichtiges Zersetzen mit verdünnter Schwefelsäure in 50%igem Aceton in der Wärme und nachherigem mehrmaligem Umschmelzen der weissen Masse mit Wasser konnte daraus der reine Stearoylacetessigester gewonnen werden.

Die Säurespaltung führte man nach zwei Methoden durch. Statt die ätherische Lösung nach Bouveault und Bongert (10) mit NH_3 -gas zu sättigen, behandelte man die Acyl-

acetessigester mit einer gesättigten äthanolischen Ammoniaklösung und erzielte die gleichen Ergebnisse. Bei höheren Ketoestern ist die Hg-Spaltung weniger zu empfehlen, weil die als Nebenprodukte auftretenden Säureamide dann schwer abzutrennen sind. (Vgl. Bronsch und Keskin (17)). Die Säurespaltung mit Natriummethylat nach Hunsdiecker (12), die ebenfalls prinzipiell nach zwei Richtungen verläuft, ist im allgemeinen bequemer (13,16); nur beim β -Keto adipinsäureester versagt diese Methode.

Es möge noch festgehalten werden, dass sich die Ausbeuten an β -Ketoestern nach unserem Verfahren noch um Einiges steigern lassen, wenn man auf die Destillation der Acyl-acetessigester verzichtet und die Rohprodukte direkt der Säurespaltung unterwirft, wie es auch in den meisten neueren Literaturzitate angegeben ist. Jedenfalls sind die erhaltenen Rohprodukte ziemlich rein und liefern bei der Destillation nur Spuren von Harz, wenn sie sorgfältig neutralisiert worden waren. Besonders im Fall des Benzoylessigesters und des β -Keto adipinesters wurden durch diese Abkürzung beachtliche Verbesserungen der Ausbeute erzielt.

III) EXPERIMENTELLER TEIL

Die Reaktion zwischen Säurechloriden und Acetessigester wurde stets nach folgender Vorschrift durchgeführt.

In einem Dreihalskolben der mit Rührer, Tropftrichter und Rückflusskühler versehen ist, lässt man unter Feuchtigkeitsausschluss 2,65 g (0,11 Atome) Magnesiumspäne mit 15 ml absolutem Äthanol reagieren. Die Reaktion wird mit 0,5 ml Tetrachlorkohlenstoff in Gang gebracht. Nach ca. 1/2 Stunde ist die Wasserstoffentwicklung zum Stillstand gekommen; man fügt nun portionenweise 100 ml trockenen Äther zu, so dass die Umsetzung mit Magnesium lebhaft weiter vor sich geht. Es wird bei Zimmertemperatur noch etwa 2 Stunden weiter gerührt, bis keine Reaktion mehr sichtbar ist. Man lässt jetzt eine Lösung von 13 g (0,1 Mol) Acetessigester in 20 ml Äther unter Eiskühlung und

gutem Rühren zutropfen. Der weisse Niederschlag von Mg-äthylat löst sich dabei zum grossen Teil auf und Reste von unangegriffenem Mg kommen zum Vorschein. Unter sehr guter Kühlung mit Eis und Kochsalz und starkem Rühren tropft man nun das Säurechlorid (0,1 Mol), gelöst in der doppelten Menge Aether, in die Lösung von Aethoxy-Mg-acetessigester ein. Es fällt ein Niederschlag aus, der je nach dem Säurechlorid ölig oder kristallin sein kann. Wenn alles eingetragen ist, rührt man noch eine Stunde bei Zimmertemperatur oder lässt über Nacht stehen. Das Gemisch wird hierauf mit Eis und verdünnter Schwefelsäure versetzt, wobei sich der Niederschlag langsam auflöst und sich die Aetherschicht abtrennt. Man gibt solange Schwefelsäure hinzu, bis die wässrige Phase, die ständig eiskalt bleiben muss, deutlich sauer reagiert. Die ätherische Schicht wird abgetrennt, mit Wasser sehr sorgfältig neutral gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und hierauf destilliert.

Nur im Fall des Stearoylacetessigesters war es nötig, die Aufarbeitung etwas anders zu gestalten.

Säurespaltung mit alkoholischem Ammoniak

Zu 0,1 Mol Acylacetessigester gibt man bei 0° 0,2 Mole NH_3 in absolut athanolischer Lösung (68 ml 5%ige Lösung) langsam hinzu, nachher noch 2 ml Wasser und lässt über Nacht stehen. Der Aethanol wird bei tiefer Temperatur im Vakuum verjagt, der ölige Rückstand mit Eis und verdünnter Schwefelsäure behandelt und mit Aether gut ausgeschüttelt. Die Aetherlösung wird neutral gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und destilliert.

Säurespaltung mit Natriummethylat nach Hunsdiecker (12).

Zu einer Lösung von 2,5 g Natrium in 70 ml absolutem Methanol gibt man 0,1 Mol Acylacetessigester und lässt über Nacht bei gewöhnlicher Temperatur stehen. In 0,3 l angesäuertes Wasser giessen, ausäthern, Aether abdestillieren und Rückstand fraktionieren. Als Vorlauf erhält man Acetessigsäuremethylester und den Methylester der anfangs als Säurechlorid eingesetzten Säure, als Hauptlauf den Acyl-essigsäuremethylester.

EINZELNE KETOESTER

- 1) Diacetyl-essigsäureäthylester, mit Acetylchlorid, Ausbeute 73% d.Th., Sdp. 92°/12 Torr; Cu-Salz F 150°.
- 2) Isovaleryl-acetessigester, 75%, Sdp. 116°/14 Torr, daraus durch Spaltung mit NH₃ mit 70% Ausbeute Isovaleryl-essigester, Sdp. 96-98°/13 Torr; Cu-Salz F 122°
- 3) Oenanthoyl-acetessigester, 84%, Sdp. 88°/0,07 Torr; mit NH₃ Oenanthoyl-essigester, 65%, Sdp. 126°/10; Cu-Salz F 85°
- 4) Pelargonyl-acetessigester, 86%, Sdp. 112°/0,06 Torr; mit NH₃ β -Ketoundecansäure-äthylester, 51%, Sdp. 102°/0,15; Cu-Salz F 87°; mit NaOCH₃ erhielt man β -Ketoundecansäure-methylester, 69%, Sdp. 95°/0,15; Cu-Salz F 82°

- 5) ω -Undecenoyl-acetessigester, 75%, Sdp. 131°/0,09

		C	H
C ₁₇ H ₂₈ O ₄	(296,39)	ber. 68,89	9,52 %
		gef. 68,79	9,51 %

Mit NH₃ in 58%iger Ausbeute

ω -Undecenoyl-essigsäureäthylester Sdp. 125-130°/0,1; Cu-Salz F 70°

- 6) Laurinoyl-acetessigester, 66 %, Sdp. 135°/0,01; mit NaOCH₃ β -Ketomyristinsäure-methylester, 71%, Sdp. 90-95°/0,01; Cu-Salz F 97°

		C	H	OCH ₃
C ₁₅ H ₂₈ O ₃	(256,37)	ber. 70,27	11,01	12,10 %
		gef. 70,55	11,21	11,52 %

- 7) Palmitoyl-acetessigester, 56%, Sdp. 170-175°/0,001

		C	H	OEt
C ₂₂ H ₄₀ O ₄	(368,54)	ber. 71,69	10,94	12,22 %
		gef. 71,86	11,27	11,48 %

Mit NaOCH_3 erhielt man mit 73% Ausbeute

β -Ketostearinsäure-methylester, F 47°

		C	H	OCH_3	
$\text{C}_{19}\text{H}_{36}\text{O}_3$	(312,48)	ber. 73,03	11,61	9,93	%
		gef. 73,24	11,50	9,90	%

- 8) Phenacetyl-acetessigester, 85%, Sdp. 145°/0,1 ; mit NaOCH_3 erhielt man daraus 70% d.T. an γ -Phenyl- β -Keto-buttersäure-methylester, Sdp. 125°/3
- 9) Acetomalonsäure-methyl-äthylester, mit Chlorkohlensäuremethylester, Ausbeute nur 35%, Sdp. 105°/11
- 10) Methylester-succinyl-acetessigester, mit Bernsteinsäure-methylester-chlorid, 87%, Sdp. 97°/0,06; Cu-Salz F 85°. Die Spaltung mit NH_3 gab β -Keto adipinsäure-methyl-äthylester, 52%, Sdp. 90°/0,06; Cu-Salz F 125°
Mit NaOCH_3 erhielt man β -Keto adipinsäure-dimethylester, 20%, Sdp. 106-108°/0,4.
- 11) Bei der Reaktion mit Stearinsäurechlorid erhielt man beim Zersetzen mit Eis und verdünnter Schwefelsäure einen dicken Brei, welcher so gut wie möglich mit Wasser gewaschen wurde und nach dem Umkristallisieren aus Essigester und aus Methanol den Schmelzpunkt 85-86° hatte.
Ausbeute 79%, berechnet auf Di-(stearoyl-acetessigester)Mg

		C	H	OEt	MgO
$\text{C}_{48}\text{H}_{86}\text{O}_8\text{Mg}$	(815,49)	ber. 70,69	10,63	11,05	4,9%
		gef. 70,99	11,02	11,87	5,2%

Durch vorsichtiges kurzes Erwärmen dieses Produktes in 50%igem Aceton mit wenig verdünnter Schwefelsäure, unter kräftigem Rühren der Schmelze und nachfolgendes gutes Auswaschen mit warmem Wasser, erhielt man das gewünschte Produkt: Stearoyl-acetessigester, F 42° (aus Leichtbenzin)

		C	H	OEt	
$\text{C}_{24}\text{H}_{44}\text{O}_4$	(396,59)	ber. 72,69	11,18	11,36	%
		gef. 73,02	11,18	11,59	%

UNTERSUCHUNG DER REAKTIONSZWISCHENPRODUKTE

A) Aethoxy-Mg-acetessigester

Die Reaktion zwischen Mg-Äthylat und Acetessigester wurde wie üblich durchgeführt, dann das Gemisch über Nacht stehen gelassen. Die klare Lösung hat man von wenig Bodensatz abdekantiert und eingedampft. Es hinterblieb ein blasiges amorphes Produkt mit schwachem Geruch nach Acetessigester. Es wurde zerrieben, in Leichtbenzin (30-45°) gelöst, filtriert und die Lösung bei tiefer Temperatur zur Trockne verdampft. Die Substanz zersetzt sich beim Erwärmen auf 75°. Nach dem Trocknen im Hochvacuum, wo noch Acetessigester abgegeben wurde, erhielt man folgende, sehr unbefriedigende Verbrennungsanalysen:

		C	H	MgO	
$C_8H_{14}O_4Mg$ (198,51)	ber.	48,0	7,0	20,2	%
	gef.	40,3	6,8	20,0	%
		39,1	6,9	22,9	%

Zwei Proben von etwa 600 mg wurden mit verdünnter Salzsäure bis zur völligen Auflösung gekocht, mit Ammoniak gepuffert (pH 10) und mit 0,1 n Komplexon III und Eriochromschwarz als Indikator titriert.

Ber. Mg 12,25 % gef. 11,1 %.

B) C-Benzoyl-acetessigester-magnesiumchlorid

Man führte die Kondensation mit Benzoylchlorid wie üblich aus, zersetzte dann aber die ätherische Mutterlauge mit dem Niederschlag nicht, sondern dampfte das Gemisch zur Trockne ein, nahm in Benzol auf und filtrierte unter Feuchtigkeitsausschluss durch Glasfilter. Aus dieser benzolischen Lösung fiel beim Versetzen mit Leichtbenzin ein gelbliches Öl aus, das beim Anreiben fest wurde. Man reinigte das Produkt durch mehrmaliges Auflösen in Benzol und Fällen mit Leichtbenzin, wobei der flockige Niederschlag jeweils abzentrifugiert wurde. Nach Trocknung im Vakuumexsikkator wurden 2 Proben zu ca. 500 mg mit verdünnter Salzsäure gekocht und nach Abpuffern mit NH_3 mit 0,1 n Komplexon III-Lösung titriert.

$C_{13}H_{13}O_4MgCl$ (293,01) ber. Mg 8,30 % gef. 8,35 %.

VERSUCHE MIT ALKYLHALOGENIDEN

- a) Die Reaktion wurde unter Standardbedingungen mit 0,1 Mol Allylbromid an Stelle eines Säurechlorides angesetzt. Man gewinnt bei der Destillation Acetessigester und einen grossen Teil des Allylbromids zurück.
- b) 0,5 g des oben beschriebenen Aethoxy-Mg-acetessigester wurden mit 0,3 g Allylbromid in wenig Leichtbenzin 3 Stunden gekocht: nach der Zersetzung mit Säure konnten nur Allylbromid und Acetessigester erhalten werden.
- c) 0,5 g des gleichen Zwischenproduktes wurden mit 5 ml Aethyljodid am Rückfluss gekocht. Nach 2 Stunden war ebenfalls keine Alkylierung eingetreten.

VERSUCH MIT CYANESSIGESTER

Man stellte wie üblich 0,1 Mol Magnesiumäthylat her, liess aber dann Cyanessigester (0,1 Mol) darauf einwirken. Da bei 0° keine sichtbare Reaktion eingetreten war, liess man einen Tag bei Zimmertemperatur stehen, wobei ebenfalls keine Veränderung festgestellt werden konnte. Hierauf fügte man eine ätherische Lösung von 0,1 Mol Benzoylchlorid hinzu und liess 3 Tage stehen. Das Äthylat wurde dabei langsam angegriffen. Bei der Aufarbeitung fand man nur Benzoylchlorid, Benzoesäure, Äthylbenzoat und Cyanessigester.

IV) ZUSAMMENFASSUNG

- I) Es wird gezeigt, dass die zuerst mit Benzoylchlorid durchgeführte Acylierung des Acetessigesters mit Hilfe von Magnesiumäthylat als Kondensationsmittel eine allgemeine Reaktion ist, die in den meisten Fällen glatt verläuft und oft bessere Ergebnisse zeitigt als das klassische Verfahren mit Natriumacetessigester.
- II) In Analogie zur entsprechenden Reaktion mit Malonester, wird ein Reaktionsschema angenommen, in dem zwei Mg-haltige Zwischenprodukte auftreten. Versuche werden beschrieben, diese Produkte rein darzustellen.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1) Zechmeister et al., B. 63, 2883 (1930), A. 468, 117
(1929) Meerwein und Schmidt, A. 444, 221
(1925)
- 2) V. Braun et al., B. 56, 1562 (1923)
- 3) Terentjev, Journ.Russ.phys.-chem.Ges. 60, 85 (C.1928,
II, 745)
- 4) Spassow, B. 70, 2381, 1926 (1937); 75, 779 (1942)
- 5) Bjerrum und Zechmeister, B. 56, 894 (1923)
- 6) Lund, C. 1936, I, 2095, B. 69, 1621 (1936)
- 7) Cherchez, Bl (4) 43, 762 (1928)
- 8) Lund et al., C. 1934, I, 1961; B. 67, 935 (1934)
- 9) Viscontini und Adank, Helv. 35, 1342 (1952); Diss.
Adank, Zürich 1952
- 10) Bouveault und Bongert, Bl. (3) 27, 1046, 1089 (1902)
- 11) Ruggli und Mäder, Helv. 25, 936 (1942)
- 12) Hunsdiecker, B. 75, 454 (1942)
- 13) Kögl und Salemink, R. 71, 783 (1952)
- 14) Shriner und Schmidt, Am.Soc. 51, 3636 (1929)
- 15) Anderson et al., Am.Soc. 67, 2197 (1945)
- 16) Ställberg-Stenhagen, Arkiv Kemi, Mineral. Geol. A
20, 19 (1945)
- 17) Breusch und Keskin, Rev.fac.Sc.Univ.Istambul 11A,
24 (1946)
- 18) Hackman, Soc. 1951, 2505
- 19) Packendorff, B. 64, 948 (1931)

INHALTSVERZEICHNIS

I. SYNTHESE VON 6-METHOXYTRYPTOPHAN

I)	Einleitung	5
II)	Die biologische Oxydation des Tryptophans	6
III)	Versuch der Synthese von 6-Oxytryptophan	14
	A) Theoretischer Teil	14
	B) Experimenteller Teil	24
IV)	Zusammenfassung	32
	LITERATURVERZEICHNIS	33

II. DIE VERWENDUNG VON MAGNESIUM BEI DER ACYLIERUNG VON ACETESSIGESTER

I)	Einleitung	35
II)	Theoretischer Teil	37
III)	Experimenteller Teil	44
IV)	Zusammenfassung	49
	LITERATURVERZEICHNIS	50

LEBENS LAUF

Am 11. Dezember 1926 wurde ich in Schaffhausen als Bürger dieser Stadt geboren.

Die Primarschule besuchte ich in Montagnola (Kt. Tessin). 1937 trat ich in die Mittelschule in Lugano ein, und schloss am dortigen Liceo Cantonale im Sommer 1945 mit der Maturität Typus A ab.

Im Wintersemester 1945-46 immatrikulierte ich mich an der Universität Zürich mit dem Hauptfach Chemie, wo ich mein ganzes Studium absolviert habe. Ich besuchte Vorlesungen und Praktika in Chemie, physikalischer Chemie, Physik, Botanik und Mathematik bei den Herren Professoren Karrer, Schwarzenbach, H. Schmid, Viscontini, Wizinger, Schwyzer, Clusius, v. Halban, Wieland, Meyer, Wanner, Däniker und Fueter.

Vom Oktober 1950 bis zum Juli 1952 führte ich unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Max Viscontini den experimentellen Teil der vorliegenden Arbeit aus. Im Herbst 1952 war ich drei Monate lang als Assistent am chemischen Institut der Universität tätig.

